UNTERSUCHUNGEN ZUR DIFFERENTIALTHERAPIE DER HYPERTONIE

KLAUS-THOMAS EBERHARD

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546016_0087

AUS DER III. MEDIZINISCHEN ABTEILUNG
DES STÄDTISCHEN KRANKENHAUSES
MÜNCHEN-SCHWABING
(Chefarzt: Professor Dr. med. H. Mehnert)

UNTERSUCHUNGEN ZUR DIFFERENTIALTHERAPIE DER HYPERTONIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Klaus-Thomas Eberhard
aus
München
1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. Mehnert
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Seitz
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 5. 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A.	Einleitung	1
	I. Allgemeines über die Hypertonie und ihre Behandlung	1
	1. Definition der Hypertonie	2
	2. Ursachen der Hypertonie	7
	3. Schweregrade der Hypertonie	10
	4. Zur Frage der Behandlungsbedürftigkeit und -notwendigkeit	15
	5. Möglichkeiten und Grundsätze der konservativen Hypertoniebehandlung	21
	II. Eigene Problemstellung	32
B.	Krankengut und Methodik	33
C.	Ergebnisse	36
	I. Beurteilung der antihypertensiven Wirkung von alpha-Methyl-Dopa, alpha-Methyl-Dopa und Saluretika, alpha-Methyl-Dopa und Cyclazenin, alpha-Methyl-Dopa, Saluretika und Cyclazenin.	36
	II. Nebenwirkungen	47
	1. Allgemeine Nebenwirkungen	47
	2. Spezifische Nebenwirkungen	49
D.	Diskussion	50
	I. Charakterisierung von alpha-Methyl-Dopa, Cyclazenin und Saluretika in der Hochdrucktherapie	50
	1. alpha-Methyl-Dopa	50
	a. Wirkung auf den Blutdruck b. Nebenwirkungen	
	2. Cyclazenin	60
	a. Wirkung auf den Blutdruck b. Nebenwirkungen	

Seite

3. Saluretika 64

a. Wirkung auf den Blutdruck
b. Nebenwirkungen

4. Stellung von alpha-Methyl-Dopa, Cyclazenin und Saluretika in der heutigen Hochdrucktherapie 69

II. Therapievorschläge 71

E. Zusammenfassung 78

F. Literaturverzeichnis 80

A. Einleitung

I. Allgemeines über die Hypertonie und ihre Behandlung

Die Hochdruckerkrankungen rücken immer mehr in den Blickpunkt ärztlicher Bemühungen. Zum einen werden Ärzte zwangsläufig mit dieser Erkrankung und deren Folgeerscheinungen immer häufiger konfrontiert. Etwa 15% der gesamten Bevölkerung und ca. 25 - 40% der Bevölkerung über 40 Jahre zeigen einen erhöhten Blutdruck (4, 13, 108). Besonders seit Verbesserung der wirtschaftlichen Lage nach der Währungsreform 1948 stehen die Todesfälle in Deutschland infolge sog. "ernährungsabhängiger" Erkrankungen, wie Bluthochdruck, Coronarinfarkt, Gefäßsklerosen usw. an erster Stelle der Todesregister aller Krankenkassen, Versicherungen und statistischen Ämter (60). Zu dieser Zeit wurde besonders ein Ansteigen der essentiellen Hypertonie registriert (8, 67, 68, 69, 128, 129). An den Universitätskliniken in Freiburg hat sich der Anteil der Hypertoniker von 4% im Jahre 1947 über 17% im Jahre 1960 auf 25% im Jahre 1967 erhöht (70). Analoge Feststellungen waren am Obduktionsgut zu treffen: am Wuppertaler Pathologischen Institut stieg der Anteil der mit Hypertonie Verstorbenen von 38% der Gesamtsezierten im Jahre 1935 auf 74% im Jahre 1964, d.h. auf das Doppelte der Vorkriegszeit an (102).

Zum anderen wurde seit der Isolierung des Rauwolfia-Alkaloids Reserpin im Jahre 1952 eine spezifisch medikamentöse Hochdrucktherapie möglich. Seither wurden die Behandlungsmöglichkeiten der Hypertonie durch Entwicklung neuer Präparate ständig weiter verbessert. Während durch Sedativa und durch salzlose Diät nur in leichteren Fällen eine geringe Blutdrucksenkung erzielt werden konnte, sind wir heute in der Lage, durch wirksame Pharmakotherapie in der Mehrzahl der Hypertonien, auch der schweren Formen, eine wesentliche, meistens dem gewünschten Maß entsprechende Drucksenkung zu

erzielen und dadurch den Krankheitsverlauf entscheidend zu beeinflussen. Das Ergebnis der intensiven Hochdruckforschung der letzten Jahre war nicht nur die Entwicklung hochwirksamer Antihypertonika, sondern auch der Gewinn neuerer Erkenntnisse über den Spontanablauf der Hypertonie und demzufolge auch neuer Auffassungen über Sinn, Notwendigkeit und Durchführung der antihypertensiven Therapie. So konnte die moderne Hochdruckforschung beispielsweise zeigen, daß zwischen der Höhe des Blutdrucks, vor allem des diastolischen, und der Lebenserwartung eine enge Korrelation besteht.

1. Definition der Hypertonie

Seit den von MAHOMED, von BASCH und vor allem von RIVA-ROCCI und seinen Nachfolgern (1896) konstruierten Geräten ist die unblutige Messung des arteriellen Druckes die wichtigste und einfachste Methode zur Erkennung einer Hypertonie und zur Beobachtung des Behandlungserfolges.

Es besteht keineswegs Einigkeit darüber, von welchen systolischen und diastolischen Blutdruckwerten an von einer Hypertonie zu sprechen ist, da die Blutdruckhöhe vom Lebensalter, von Tagesschwankungen, psychischen Alterationen, Rasse, Konstitution und Geschlecht abhängig ist. Kurz nach der Geburt beträgt der Blutdruck etwa 80/50 mm Hg und erreicht schon in den ersten Lebensjahren nahezu "Erwachsenenwerte". Im höheren Lebensalter ist vor allem der systolische Blutdruck großen Schwankungen unterworfen, wogegen der diastolische Blutdruck nur eine geringe Steigerung erfährt, nur geringen Tagesschwankungen unterworfen ist und auch bei psychischen Belastungen recht stabil bleibt. MIALL und OLDHAM (112) haben an 1261 Männern und 1305 Frauen eines Bergbaugebietes und eines ländlichen Bezirkes in Süd-Wales gezeigt, daß der Blutdruck, und zwar der systolische stärker als der diastolische, mit zunehmendem Lebensalter erheblich ansteigt, bei Frauen stärker als bei Männern. Vom 50. Lebensjahr an wird die Zunahme der

Blutdruckerhöhung besonders auffällig. Nach PICKERING (50) ist es nicht möglich, eine Grenze zwischen Normotension und Hypertension zu ziehen, da die Häufigkeitsverteilung zeigt, daß der Blutdruck eine Tendenz zum Ansteigen mit dem Fortschreiten des Alters hat und daß die Anstiegsrate bei dem einen Individuum höher liegt als bei dem anderen. Die mittlere Anstiegsrate des Blutdrucks beträgt beim Gros der Bevölkerung etwa 1 mm Hg jährlich. Danach ist 100 plus das Lebensalter eine Formel, die nicht weit vom angenommenen durchschnittlichen systolischen Druck abweicht. Ausnahmen von dieser Regel stellen lediglich einige primitive Stämme in Afrika, Asien und in der Südsee dar (123). Neger, sowohl Männer wie Frauen, neigen zu einem höheren Blutdruck, als die weiße Bevölkerung (21). MASTER und Mitarb. (108) haben nach Untersuchungen an 15700 gesunden, berufstätigen Personen folgende Streubreite für die Normotension angegeben: der Blutdruck liegt bei 17-jährigen männlichen Personen in einem Bereich von 105-125/60-85 mm Hg und steigt bis zum 50. Lebensjahr auf 110-155/70-95 mm Hg an. Bei Frauen liegen die Werte in jüngeren Jahren etwas tiefer als bei Männern, übersteigen diese im Alter aber geringfügig. Nach diesen Untersuchungen liegt der systolische Normwert bei vielen Männern jenseits des 30. Lebensjahres über 140 mm Hg. Gleiches gilt bei den Frauen vom 35. Lebensjahr an. SIEBNER (147) hat 1961 an 3632 Studenten und Studentinnen und weiteren 305 kreislaufgesunden Patienten der Studentenambulanz (Durchschnittsalter: 3. Lebensjahrzehnt) in 10,65% einen systolischen Blutdruck über 140 mm Hg und in 13,4% einen diastolischen Blutdruck über 90 mm Hg gefunden. Gleichzeitig wird darauf hingewiesen, daß diese erhobenen Werte höher liegen als in Statistiken früherer Jahre.

Bei der Diskussion um die Grenze zwischen Normotension und Hypertension müssen ebenso die physiologischen Tagesschwankungen berücksichtigt werden, die selbst unter Bettruhe beim

Normotoniker in 24 Stunden durchschnittlich 24/14 mm Hg betragen (11). Noch ausgeprägtere Schwankungen beobachtete RICHARDSON (134) bei der automatischen fortlaufenden 24-stündigen Registrierung des arteriellen Blutdruckes. Gleichzeitig demonstrierte er mit derselben Anordnung den enormen Einfluß von Umweltfaktoren, die die Psyche beeinflussen, und von leichterer körperlicher Betätigung auf die Blutdrucklage.

Um alle möglichen Faktoren auszuschließen, die eine Fehlbeurteilung des Blutdruckes verursachen können, haben die American Heart Association und die Cardiological Society of Great Britain Richtlinien zur Blutdruckmessung herausgegeben:

1. Da der Blutdruck von der Körperlage abhängig ist, muß vermerkt werden, ob liegend, stehend oder sitzend gemessen wurde. Es ist unerlässlich, den Blutdruck im Liegen und Stehen zu messen, um die orthostatischen Kreislaufreaktionen beurteilen zu können, die vor allem eine häufige unangenehme Nebenwirkung antihypertensiver Medikamente ist.

2. Es soll immer am gleichen Oberarm gemessen werden, und zwar rechts, da geringe Seitenunterschiede bestehen. Der benutzte Arm soll in Herzhöhe gehalten werden. Mindestens einmal soll der Blutdruck vergleichend an beiden Oberarmen und am Oberschenkel gemessen werden, um kein Aortenbogensyndrom, Aortenaneurysma oder Aortenisthmusstenose zu übersehen.

3. Wegen der bestehenden Tagesschwankungen muß mehrmals am Tage gemessen werden.

4. Wegen der psychischen Belastung der Patienten durch die erstmalige ärztliche Konsultation muß die Messung an mehreren Tagen kontrolliert werden.

5. Um eine "stumme" Zone nicht zu übersehen, muß der Manschettendruck anfangs immer auf 250 mm Hg gebracht werden. Die Druckentlastung in der Manschette darf maximal 2-3 mm Hg/sec

betragen, um exakte Werte zu erhalten (die normale Pulswelle dauert ca. 0,8 sec.).

6. Die in Deutschland übliche Blutdruckmanschette von 13 cm Breite ergibt mit Zunahme der Weichteile des Oberarmes auch zunehmend überhöhte Blutdruckwerte. Es empfiehlt sich eine Korrektur der gemessenen Blutdruckwerte nach folgender Tabelle:

Armumfang cm	syst. mm Hg	diast. mm Hg
15 - 20	+ 15	----
21 - 25	+ 10	- 5
26 - 30	----	- 10
31 - 40	- 10	- 15
über 40	- 20	- 25

Unter Berücksichtigung all dieser Faktoren erkennen H.E. BOCK, HAUSS, MOELLER, WOLLHEIM und SCHAUB (146) jeden nicht reaktiv bedingten Blutdruck über 140 mm Hg systolisch und 90 mm Hg diastolisch als Hypertonie an. WOLFF (164) setzt die oberen Normgrenzen nicht so streng fest und versteht unter Hochdruck jede chronische Blutdrucksteigerung über 140-150 mm Hg systolisch und 90-100 mmHg diastolisch. Auf Grund seiner Untersuchungen und derer seiner Mitarbeiter und nach Anführen zahlreicher Autoren, deren vorgeschlagene Grenzwerte zwischen Normotension und Hypertension in den Extremen von 120/80 bis 180/110 mm Hg schwanken, lehnt PICKERING (123) die Begriffe Normotension und Hypertension ab. Nach seiner Meinung handelt es sich beim Blutdruck nicht um eine qualitative, sondern um eine quantitative Größe, die sich im Laufe des Lebens zwangsläufig ändert. Obwohl er den Zusammenhang anerkennt, der zwischen dem Ansteigen des Blutdruckes, beginnend schon in Bereichen, die allgemein als normal gelten, und der Verkürzung der Lebenserwartung besteht, gibt er folgende, sehr hohe Grenzen für den diastoli-

schen Blutdruck an, die eine medikamentöse antihypertensive Therapie rechtfertigen:

Alter	männlich	weiblich
unter 40	105	115
40 - 59	110	120

Die Erkenntnisse über den Spontanverlauf der verschiedenen Hypertonieformen, über deren Organkomplikationen, über die Korrelation mit der Lebenserwartung und nicht zuletzt die positive Wirkung der modernen Antihypertonika auf den hohen Blutdruck und deren Folgeerscheinungen, die wir durch die neuere Hochdruckforschung gewonnen haben und die im einzelnen noch zu besprechen sind, lassen es als gerechtfertigt erscheinen, folgende, nicht reaktiv bedingte Blutdruckwerte als obere Grenze der Norm festzulegen:

bis zum 50. Lebensjahr RR 140/90 mm Hg
jenseits des 50. Lebensjahres RR 150/90 mm Hg.

Wenn auch SIEBNER (147) in seiner Studie über die Streuungsbreite des Blutdruckes Jugendlicher (siehe oben) eine größere Anzahl von Werten über 140/90 mm Hg gefunden hat, so betont er gleichzeitig, daß statistisch ermittelte Werte früherer Jahre tiefer lagen. Somit müssen schädigende Einflüsse diskutiert werden (kalorienreiche Ernährung, vermehrter Kochsalzverbrauch, zunehmender Nikotinabusus, mangelnde körperliche Bewegung), die zur Erhöhung des Blutdruckniveaus geführt haben, und das folglich als pathologisch anzusehen ist. Es muß davor gewarnt werden, mit der evidenten Zunahme der Hochdruckerkrankungen, vor allem seit Besserung der wirtschaftlichen Lage in Deutschland ab 1948 (s. oben HOLTMEIER), den Normbereich des Blutdruckes mit anzuheben, da hiermit die Grundlage für eine rechtzeitige Behandlung der Hypertonie

genommen wird. Der Festlegung des oberen systolischen Normwertes auf 150 mm Hg jenseits des 50. Lebensjahres liegt vor allem das Ergebnis der Massenuntersuchungen der Bevölkerung von Süd-Wales durch MIALL und OLDHAM (111 s.o.) zugrunde, die ab dem 50. Lebensjahr ein besonders starkes Ansteigen des systolischen Blutdruckes, bei Frauen deutlicher als bei Männern, verzeichneten.

2. Ursachen der Hypertonie

Bevor eine antihypertensive Therapie eingeleitet wird, muß versucht werden, die Ursache für die pathologische Blutdruckerhöhung abzuklären. Eine Ausnahme von dieser Forderung bilden die hypertensive Krise und die maligne Hypertonie, die ein sofortiges therapeutisches Eingreifen verlangen. Vor allem muß ergründet werden, ob es sich um eine sekundäre Form des Hochdruckes handelt, die kausal, d.h. in den meisten Fällen chirurgisch, behandelt werden kann. Die Diagnose der primären oder essentiellen Hypertonie, über deren Verhalten einige Vorstellungen bestehen, deren pathogenetischer Ursprung jedoch noch unbekannt ist, kann nur durch Ausschluß aller bekannten Ursachen des Hochdruckes erfolgen. 80 - 90% der zwischen 35 und 55 Jahren beobachteten Hypertonien sind essentiell (4, 5, 57); unterhalb und oberhalb dieser Altersspanne ist das Kontingent der ätiologisch ungeklärten Hypertonien geringer.

Die sekundären Formen der Hypertonie können der Ursache zufolge in vier große Gruppen unterteilt werden:

Renale Hypertonie: Pyelonephritis und chronisch-interstitielle Nephritis im fortgeschrittenen Stadium, Cystennieren, hypoplastische Nieren; Periarteriitis nodosa, Lupus erythematodes, diabetische Glomerulosklerose, Amyloidose, renovasculäre Hypertonie.

Endokrine Hypertonie: Phäochromocytom, Hyperthyreose,

Cushing-Syndrom, adrenogenitales Syndrom, primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom).

Kardiovasculäre Hypertonie: Aortenisthmusstenose, systolische Hypertonie infolge großen Schlagvolumens bei Aorteninsuffizienz, offenem Ductus Botalli, arterio-venöser Fistel, ausgeprägter Bradykardie (z.B. totaler AV-Block), Morbus Paget, systolische Hypertonie infolge Elastizitätsverlustes der großen Gefäße (sklerotische Hypertonie, Aortensklerose).

Neurogene Hypertonie: Poliomyelitis, Encephalitis, Hirntumor, Hirntrauma, Encephalopathie auf toxischer Grundlage, Carotissinussklerose.

Weitere, schwieriger klassifizierbare Hypertonien finden sich bei respiratorischer Insuffizienz mit Hyperkapnie, Herzinsuffizienz, Schwangerschaftstoxikosen, CO- und Bleiintoxikationen, akuter Porphyrie und Polycythaemia vera.

Über die Häufigkeit der verschiedenen Hochdruckursachen bestehen beträchtliche Unklarheiten und Widersprüche. So geben HAUSS und LOSSE (57) die Häufigkeit der essentiellen Hypertonie mit 80,3%, die der renalen mit 14,07% an (erhoben an 3340 Patienten in den Jahren 1942 - 1955), wogegen ROBERTSON und Mitarbeiter (135) für diese Hochdruckformen Prozentzahlen von 35 und 59 angeben (erhoben an 121 Patienten in den Jahren 1960 - 1962). Diese unterschiedlichen Angaben beruhen nach WOLFF (164) zum Teil auf der geringen Anzahl vergleichender epidemiologischer Studien, zum Teil haben sie nosologische, methodische oder statistische Ursachen. Von dem Hauptanteil der Hochdruckformen, der essentiellen Hypertonie, hat sich in der letzten Zeit durch neue oder verbesserte diagnostische Methoden eine Reihe von krankhaften Blutdrucksteigerungen abtrennen lassen, für die eine pathogenetische Erklärung gefunden werden konnte. Das gilt vor allem für die durch endokrine Störungen bedingte Hypertonien. Nebennierenrindenadenome z.B. sind nicht auf die typischen

klinischen Verlaufsformen eines Conn-Syndroms beschränkt, sondern können in größeren Biopsie- oder Autopsieserien bei etwa 20% der Hochdruckpatienten nachgewiesen werden, während sie bei Normotensiven nur in 1,8% vorkommen (140, 145). Auf Grund dieser Befunde und der Beobachtung einiger Patienten mit Hochdruck, Aldosteronismus und erniedrigter Plasmareninaktivität bei normalem Serumkalium, die bei der chirurgischen Exploration ein kleines Adenom einer Nebenniere aufwiesen, nach dessen Entfernung die klinische Symptomatik völlig verschwand, vertritt CONN (22, 23) die Auffassung, daß in 15 - 25% der bisher als essentiell diagnostizierten Hypertonien ein sog. normokaliämischer primärer Aldosteronismus existiert, der als Durchgangsstadium zur späteren hypokaliämischen Form aufzufassen ist. Neueste Untersuchungsreihen von LARAGH, SIEGENTHALER, KAPLAN und JAHNECKE (81) lassen berechtigte Zweifel an dem Vorhandensein einer derartigen Form des Aldosteronismus aufkommen. Eine weitere Ursache des endokrinen Hochdrucks, die nach SCHAUB (142) zu wenig beachtet wird, ist das Phäochromocytom. Es verläuft, was zu wenig bekannt ist, in über 50% nicht unter dem klassischen Bild der paroxysmalen Hochdruckkrisen, sondern als Dauerhochdruck (43). Nach JAHNECKE (89) finden sich Hypertensionen infolge Überfunktion sowohl des Nebennierenmarks als auch der Nebennierenrinde in etwa 3% aller Hypertonien. Bleiben sie unerkannt, so ist ihre Prognose schlecht bis infaust, operativ ist jedoch durchaus Heilung möglich. Hierher gehören auch als wenig bekannte mögliche Ursachen des Bluthochdrucks die exogen ausgelösten Formen der hypokaliämischen Hypertensionen: zum ersten die Hypertension mit Hypokaliämie bei Therapie mit Saluretica, deren Ursache weiter unten besprochen werden soll. Zum zweiten die hypokaliämische Hypertension bei Succus-Liquiritiae-Therapie, die zur Ulcusbehandlung dient und in etwa 20% zu dem klinischen Bild einer verstärkten Mineralocorticoidaktivität mit Hypertension und Ödemen, positiver Natrium-

und Flüssigkeitsbilanz und Kaliumverlusten führen kann.

Eine häufige, immer noch oft übersehene Ursache der renalen Hypertonie ist die chronische Pyelonephritis. Sie geht vielfach ohne Sedimentbefund, ohne Bakteriennachweis und ohne Beschwerden einher und wird darum ebenfalls oft als "essentielle Hypertonie" verkannt. Wie häufig diese Nierenerkrankung als Ursache einer Hypertonie übersehen worden ist, zeigt eine Aufstellung von Sektionsbefunden der Nieren bei 115 Patienten, die mit der klinischen Diagnose "essentielle Hypertonie" verstorben waren (136). Die Aufstellung stammt aus den dreißiger Jahren, und zwar aus der Volhardschen Klinik, die sich schon damals sehr intensiv mit Nierendiagnostik beschäftigt hatte. Selbst in dieser Klinik war in 6,1% der Fälle eine Pyelonephritis als Ursache des Hochdruckes übersehen worden. Ähnlich schwierig ist die Diagnose einer Nierenarterienstenose, die nach diesem Sektionsgut in 1% als Hypertonieursache nicht erkannt worden war und die nach SHAPIRO und Mitarbeitern (141) bei Patienten mit Diabetes mellitus als arteriosklerosefördernder Faktor besonders häufig auftreten soll. Dazu muß aber gesagt werden, daß nicht jede Nierenerkrankung mit einem Hochdruck einhergehen muß und daß sich dieser nur dann einstellt, wenn Nierendurchblutungsstörungen vorliegen. Zu dieser Auffassung ist Volhard 1931 auf Grund klinischer Überlegungen und zusammen mit seinem Mitarbeiter HARTWICH auf Grund der experimentellen Befunde nach Unterbindung von Nierenarterien gekommen (136). Einige Jahre später hat GOLDBLATT diese Versuche wiederholt und mit verbesserter Technik weitergeführt (47).

3. Schweregrade der Hypertonie

Die Einteilung des Hochdrucks in verschiedene Schweregrade kann nach unterschiedlichen Gesichtspunkten erfolgen.

1. Man grenzt die benigne von der malignen Hypertonie ab.

Diese Differenzierung ist zulässig und für den Patienten von entscheidender Bedeutung, da klinischer Verlauf und Prognose völlig verschieden sind. Der einfachste und zuverlässigste Parameter zur Abgrenzung dieser beiden Formen voneinander ist zweifellos die Beurteilung des Augenhintergrundes, wobei die Stadien I und II nach KEITH und WAGENER den sog. Fundus hypertonicus repräsentieren und den roten oder benignen Hochdruck kennzeichnen, die Stadien III und IV als Retinopathia angiospastica bezeichnet werden und besagen, daß entweder ein benigner Hochdruck in eine maligne Hypertonie übergegangen ist, oder daß primär ein blasser bzw. maligner Hochdruck vorliegt. Sowohl die primäre als auch alle sekundären Hochdruckformen können maligne verlaufen, d.h. es besteht keine Beziehung zwischen Augenhintergrundbefund und Ätiologie der Hypertonie. Der maligne Bluthochdruck ist nicht sehr häufig (0,5% (4), 5% (121), 1% (87), 12,3% (112)) und scheint in letzter Zeit abzunehmen (diskutierte Gründe siehe unten). PICKERING ist seit langem der Meinung, daß die maligne Phase lediglich eine extreme quantitative Variante der Hochdruckkrankheit ist, wobei die exzessive, kontinuierliche Blutdrucksteigerung den wesentlichsten, vielleicht sogar den allein entscheidenden pathogenetischen Faktor für den Übergang in die Malignität darstellt. Dafür spricht nicht nur die unspezifische Ätiologie der malignen Hypertonie, sondern auch ihre klinische und teilweise sogar morphologische Reversibilität durch blutdrucksenkende Maßnahmen, gleich welcher Art.

Die klinischen Befunde bei benigner Hypertonie sind: guter Allgemeinzustand, oft Adipositas, die Nierenfunktion ist nicht oder nur leicht eingeschränkt, Blutdruck diastolisch meist unter 120 mm Hg, der Augenhintergrund ist normal (sog. Stadium 0) oder es bestehen Veränderungen im Stadium I oder II (siehe oben). Die Hypertonie zeigt in der Regel nur geringe Progredienz. Die hauptsächlichen Todesursachen sind arteriosklerotische Komplikationen, wie Encephalomalacie und

Herzinfarkt. Die klinischen Befunde bei maligner Hypertonie (112, 138) sind: schlechter Allgemeinzustand, Anorexie, Abmagerung, beschleunigte Senkungsreaktion, eventuell Anämie, sehr rasche Progredienz der hypertensiven Beschwerden (Kopfschmerz, Schwindel usw.) und der Organläsionen an Nieren, Herz und Gehirn; der Blutdruck ist diastolisch konstant und erheblich erhöht (>130 mm Hg) und kann Werte bis 160 - 180 mm Hg erreichen; am Augenhintergrund finden sich Veränderungen im Stadium III oder IV (Retinopathia angiospastica, siehe oben). Diese Form der Hypertonie ist unbehandelt durch rasche Progredienz mit tödlichem Ausgang innerhalb von 1 - 2 Jahren gekennzeichnet. Die Todesursachen sind Nierenversagen und/oder Encephalopathie, seltener Herzinsuffizienz, die wegen des rapiden Fortschreitens, vor allem der Niereninsuffizienz, oft gar nicht zur Ausbildung kommt. Das morphologische Substrat der malignen Verlaufsform ist die fibrinoide Arteriolonekrose.

SCHAUB und Mitarbeiter (142) haben in einer Tabelle die Angaben zahlreicher Autoren über die Überlebensrate nach einer bestimmten Beobachtungszeit nach erstmaliger Feststellung benigner und maligner Hypertonien zusammengestellt. Daraus wird die weit ungünstigere Prognose der malignen Hypertonie klar ersichtlich. PERERA (121) z.B. beobachtete bei der benignen Hypertonie eine spontane Überlebensrate von 70% während 20 Jahren, wogegen KEITH und Mitarbeiter (86) Todesraten von 79% nach 1 Jahr, 88% nach 2 Jahren und 99% nach 5 Jahren bei maligner Hypertonie fanden.

2. Die Abgrenzung des malignen Stadiums der Hypertonie von den benignen ist hinsichtlich der Therapie sehr wichtig, doch nicht ausreichend. Klinisch und damit therapeutisch wichtig ist die weitere Unterteilung der benignen Hypertonie und die Charakterisierung des Überganges in die maligne Phase (Übergangshochdruck). Viele Autoren (25, 155) empfehlen die Einteilung in folgende vier Stadien:

a. Labile und leichte Hypertonie: hierzu gehört die jugendliche labile Hypertonie. Der Blutdruck ist meist nur

vorübergehend oder dauernd, aber geringfügig erhöht, es bestehen keine Organkomplikationen. Subjektive Beschwerden können fehlen oder bestehen nur in gelegentlichen Kopfschmerzen.

b. Mittelschwere Hypertonie: der Blutdruck ist dauernd erhöht. Subjektive Beschwerden wie pektanginöse Schmerzen, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Schwindel und Müdigkeit können deutlich ausgeprägt sein. Am Augenhintergrund findet sich ein Fundus hypertonicus vom Grad I - II nach KEITH und WAGENER. Schwerere Organveränderungen als Folge der Hypertonie sind meist nicht nachzuweisen. Das Herz kann etwas vergrößert sein, ohne kardiale Insuffizienz wegen der Hypertonie. Die Nierenfunktion ist höchstens geringfügig eingeschränkt.

c. Schwere Hypertonie: Der Blutdruck ist dauernd und stark erhöht. Neben den oben angegebenen subjektiven Beschwerden sind Organkomplikationen wie Herzinsuffizienz, Einschränkung der Nierenfunktion mit deutlicher Progredienz und fokale Gefäßspasmen des Gehirns (Episoden von fokaler Encephalopathie) wechselnd stark ausgeprägt. Es besteht ein Fundus im Stadium III nach KEITH und WAGENER, also schon eine Retinopathia angiospastica, der den Übergang in die maligne Phase anzeigt.

d. Maligne Hypertonie: sie wurde unter Punkt 1 schon charakterisiert.

Diese Einteilung a - d richtet sich nicht so sehr nach der Höhe der Blutdruckwerte, als vielmehr nach dem klinischen Gesamtbild des Hochdruckkranken. Die Blutdruckhöhe sagt nichts über die Dauer der Hypertonie aus, zudem kann von ihr nicht direkt auf Organkomplikationen geschlossen werden.

3. Daher mag es problematisch erscheinen, die Hypertonieschweregrade nach dem diastolischen Blutdruck allein zu charakterisieren. Der Kliniker wird dies auch nicht tun, da

er sich bei der Beurteilung einer Erkrankung und der daraus abzuleitenden Therapie nicht nur auf ein Symptom allein, und sei es noch so wichtig, verlassen kann. Die Beziehung der Symptome zum Gesamtverlauf der Erkrankung ist wichtig. Dennoch ist es notwendig, sich bei der Beurteilung des therapeutischen Wertes eines Medikamentes auf eine klarere Einteilung zu beziehen, als diese durch den klinischen Gesamteindruck eines Leidens erbracht werden kann. Die Beurteilung des Therapieerfolges selbst muß dann in der Relation zu den Gesamtbefunden geschehen, da die pharmakologische Wirkung einer Droge auf Grund des Allgemeinbefundes häufig nicht ausgenützt werden kann, die zu behandelnden Symptome also nicht zur Norm zurückgeführt werden dürfen. Dennoch bleibt die Norm definiert.

Die Meßgröße des diastolischen Blutdruckes ist eine objektive Aussage, vorausgesetzt sie wird unter den Bedingungen erhoben, die in dem Kapitel über die Definition der Hypertonie gestellt worden sind. Den diastolischen Blutdruck in Beziehung zum Schweregrad der Hypertonie zu setzen, ist zulässig. Der diastolische Blutdruck ist im wesentlichen abhängig von der Engstellung der Arteriolen, die am Augenhintergrund unmittelbar beobachtet werden können. SARRE und LINDNER (137, 138) konnten zeigen, daß die Lebenserwartung der Hypertoniker verschiedener Schweregrade in enger Verbindung mit den Augenhintergrundsveränderungen steht. So sind z.B. nach 5 Jahren von den Patienten des Stadium I nach KEITH und WAGENER noch 73% am Leben; im Stadium II noch 55%; im Stadium III noch 20% und im Stadium IV nur noch ca. 2%. Nach dieser Studie besteht eine ähnliche Aussagekraft für den diastolischen Blutdruck, nicht jedoch für den systolischen, da dieser von vielen Faktoren, wie vom Schlagvolumen und damit vom Erregungszustand, abhängig ist. Zudem trifft nach vergleichenden Untersuchungen von LUNG (105) die Korrelation der hypertonen Gefäßveränderungen an der Netzhaut und am Gehirn in 87% zu, so daß von der Höhe des diastolischen

Blutdruckes auf Gehirngefäßveränderungen geschlossen werden kann. Dies gilt im allgemeinen auch für Nierengefäßveränderungen, da ZENKER, SARRE und Mitarbeiter (168) bei dem Vergleich bioptischer Befunde der Niere mit den Augenhintergrundsbefunden eine gute Übereinstimmung fanden. Eine große Statistik amerikanischer Lebensversicherungsgesellschaften zeigt an Hand der Auswertung von 90471 Policen männlicher und 11656 weiblicher Versicherter die statistisch eindeutige Korrelation zwischen der diastolischen Druckerhöhung und der Einschränkung der Lebenserwartung (12).

Wie die Grenzen des diastolischen Blutdruckes gesetzt und welche Schweregrade ihnen zugeordnet werden, ist nur eine Frage der Quantität und der Nomenklatur und wird von den verschiedenen Autoren unterschiedlich gehandhabt.

4. Zur Frage der Behandlungsbedürftigkeit und -notwendigkeit

Der Begriff des "Erfordernishochdruckes" lähmte lange Zeit eine konsequente und rigorose Hochdruckbehandlung. Nach einer 15-jährigen Zeit wirksamer medikamentöser Hochdruckbehandlung lassen die vorliegenden Berichte keinen Zweifel mehr an der Wirksamkeit einer systematischen Behandlung schwerer und maligner Hypertonieformen. Nicht ganz so einhellig ist die Meinung über den Wert der medikamentösen Behandlung der mittelschweren Hypertonien, und bei den leichten und labilen Formen herrscht in dieser Frage heute noch eine gewisse Unsicherheit.

Eindrucksvoll konnte die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie der schweren und malignen Hypertonie bewiesen werden. SCHROEDER und PERRY (143) demonstrierten an verschiedenen Kollektiven maligner Hypertoniker mit und ohne Azotämie die erheblich bessere Lebenserwartung der langzeitbehandelten Gruppe gegenüber der unbehandelten, wobei sie die prognostische Bedeutung der gestörten Nierenfunktion demonstrierten. Die Überlebensquote bei behandelter maligner Hypertonie

ohne Azotämie betrug 72% (1-9 Jahre Überlebenszeit), bei behandelter maligner Hypertonie mit Azotämie aber nur 15% (1-9 Jahre Überlebenszeit) und ohne Therapie 0 %. HANY, SCHAUB und NAGER (52) zeigten an 97 behandelten und unbehandelten Patienten mit maligner Hypertonie folgendes: von den Unbehandelten lebten nach einem Jahr noch ca. 1/3, nach drei Jahren waren alle gestorben. Von den Behandelten überlebten nach einem Jahr 4/5, nach drei Jahren 3/5, nach fünf Jahren noch fast die Hälfte, nach acht Jahren noch 1/4. Über ähnliche Ergebnisse berichteten auch viele andere Autoren (53, 98, 138, Übersicht bei 142). Nach LEISHMAN (98) wird die Letalität bei schweren Verlaufsformen der Hypertonie durch konsequente Behandlung auf 1/5 bis 1/6 gegenüber unbehandelten Kranken reduziert, nach HARINGTON und Mitarbeiter (53) steigt die Lebenserwartung bei Patienten mit malignem Hochdruck um das 6- bis 8-fache der Unbehandelten.

Die Frequenz der malignen Hypertonie nimmt ab (122, 146). Von 1951 - 1959 ging in einer Klinik in St. Louis die Zahl der Patienten mit maligner Hypertonie von 83 auf 4 pro Jahr zurück (143). Diese Beobachtung wird mit der Frühbehandlung und der ausgedehnten Verwendung antihypertensiver Medikamente bei benigner Hypertonie erklärt.

Bei den mittelschweren Hypertonieformen warnen einige Autoren vor einer medikamentösen Behandlung "um jeden Preis" mit den Argumenten, die mittlere Lebenserwartung des Hypertonikers liege sowieso unter dem Durchschnitt; außerdem müsse die ungünstige Prognose mit den Unbequemlichkeiten, den Kosten und den Nebenwirkungen der Therapie aufgewogen werden (41, 123). PICKERING (123) versucht an Hand klinischer Prüfungen von HAMILTON und Mitarbeitern (52) an einem zahlenmäßig recht kleinen Krankengut (10 Männer und 20 Frauen mit Kontrollgruppen) die Behandlungsgrenzen der symptomlosen Hypertonie, also ohne schwerwiegendere Organkomplikationen, darzustellen und leitet unter anderem daher

die recht hohen Grenzen der diastolischen Blutdruckwerte ab (siehe oben unter "Definition der Hypertonie"), die eine medikamentöse antihypertensive Therapie rechtfertigen (125). Wie noch zu zeigen sein wird, sind die Unannehmlichkeiten und Nebenwirkungen neuentwickelter Antihypertonika relativ gering. Zudem fand SMIRK (151) bei mittelschweren und leichten Hypertonien unter langfristiger blutdrucksenkender Therapie eine geringere Häufigkeit an vasculären Komplikationen (Myokardinfarkt, Apoplexie). Bei diesen Hypertonieformen sahen MOYER und HEIDER (116) bei 57 Patienten nach 5 Jahren 72% Überlebende in der Gruppe der Behandelten, in der unbehandelten 21%. HODGE und Mitarbeiter (64) fanden in acht Jahren Behandlungszeit bei einer allerdings verhältnismäßig kleinen Kontrollserie von Patienten, die nicht oder schlecht behandelt worden waren, bei leichteren Hypertonien mit der Fundusgruppe II einen deutlichen Unterschied in der Lebenserwartung. Der Verlust an Lebensjahren war bei den nicht behandelten Patienten dreimal so groß. Auch KÜHNS und BRAHMS (94) fanden allein unter Reserpin eine deutliche Besserung der Lebenserwartung, auch wenn die Blutdruckwerte durchschnittlich nicht wesentlich gesenkt worden waren. Der klinische Verlauf der benignen Hypertonie wird durch therapeutische Maßnahmen auch nach Untersuchungen anderer Autoren günstig beeinflußt (88, 89, 99, 138, 143).

Die medikamentöse antihypertensive Behandlung der Patienten mit leichter, nicht fixierter, vornehmlich passagerer Blutdruckerhöhung ist umstritten. Statistische Auswertungen von Untersuchungsreihen haben keinen signifikanten Unterschied zwischen der Prognose nicht behandelter Hypertoniker bzw. Normotoniker gezeigt (Übersicht siehe bei 155). Statt der medikamentösen, speziell antihypertensiven Therapie wird die Durchführung von Allgemeinmaßnahmen empfohlen (25, 155), wie zum Beispiel die Regelung der Lebensweise, Ausschaltung von belastenden Situationen, ausreichender

Urlaub, kalorienarme Diät bei Fettleibigen (siehe unten) und zeitweise Verordnung von Sedativa. Da im Einzelfall nicht vorauszusehen ist, welchen Verlauf die Hypertonie nehmen wird, empfiehlt COTTIER einen Behandlungsversuch bei leichter Hypertonie zu unternehmen, da er Fälle beobachtet hat, die mit einer einfachen und wenig eingreifenden Therapie (Reserpin und Salureticum) von ihrem Hochdruck geheilt wurden. In jedem Fall müssen in gewissen Abständen Blutdruckkontrollen vorgenommen werden. Die Untersuchungen von SMIRK (151) scheinen doch einen kurativen Effekt der antihypertensiven Therapie bei leichten Hypertonien auf vasculäre Komplikationen zu zeigen.

Die Wirkung einer langfristigen blutdrucksenkenden Behandlung auf die durch die Hypertonie beeinträchtigten Organe kann erheblich sein (25, 142). Innerhalb von Wochen kann es zum Rückgang von Retinablutungen, Papillenödem, Exsudaten und spastischen Gefäßveränderungen (Silberdrahtarterien) kommen und eine Umwandlung in benigne Fundusveränderungen (Kupferdrahtarterien) erfolgen. Fälle mit dekompensierter Herzinsuffizienz bessern sich unter der Drucksenkung eindrucksvoll, eine latente linksventrikuläre Herzinsuffizienz kann vollständig verschwinden. Die Herzgröße nimmt ab, im EKG verschwinden die Zeichen der linksventrikulären Überlastung. Nach GILL (44) kehren bei schweren Hypertonien auch Aldosteronaktivität und Serum-Kalium-Konzentration wieder zur Norm zurück, wenn es durch die Therapie gelingt, den Blutdruck zu normalisieren. Das hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß die Abnahme der Nierendurchblutung bei schwer geschädigten Nieren durch eine wirksame blutdrucksenkende Behandlung in erheblichem Maße aufgehalten (24, 25, 45, 132) oder die Nierenfunktion sogar verbessert werden kann, sofern die Behandlung rechtzeitig einsetzt (25). DUSTAN und Mitarbeiter (37) konnten, wie auch andere Autoren (36, 144) die Wirksamkeit antihypertensiver Medikamente am renovasculären Hochdruck nachweisen und

zeigen, daß die Nierenarterienerkrankung unter gutgeführter konservativer Therapie nicht wesentlich fortschreitet (36). Nach FOLKOW (39, 40) bewirken schon minimale Verkleinerungen des Lumens einer Arteriole, sei es durch ein Intimaödem, sei es durch eine Mediahyperplasie, daß gleichgroße vasokonstriktorische Reize erheblich stärkere Querschnitts- (und damit Widerstands- und Blutdruck-) Änderungen hervorrufen, als bei Gefäßen mit normalem oder erweitertem Lumen. Die Entwicklung eines Intimaödems durch Natriumretention unter dem Einfluß der Mineralocorticoide und einer Mediahyperplasie durch häufige intermittierende Blutdruckanstiege ist durchaus vorstellbar. Derartige morphologische Veränderungen sind nach K.D. BOCK (9) wahrscheinlich für lange Zeit reversibel, wie aus Beobachtungen nach operativer Beseitigung einer hochdruckauslösenden Ursache, den Ergebnissen der langfristigen Pharmakotherapie und klinisch-experimentellen Untersuchungen (39) zu schließen ist. Auch nach PICKERING (123) deuten experimentelle und klinische Beobachtungen in gleicher Weise darauf hin, daß der Schweregrad der Hypertension den wesentlichen Faktor bei der Bildung von Ablagerungen einer Substanz in der Media wie in der Intima darstellt, die sich wie Fibrin färbt, und das morphologische Substrat der fibrinoiden Nekrose der Arteriolen bildet. Dies geschieht entweder durch Einwirkung des arteriellen Blutdruckes auf die Gefäßwand oder indirekt durch Gefäßkontraktion. Nach unveröffentlichten Beobachtungen (in 123) verschwinden diese Ablagerungen am Kaninchendarm innerhalb von vier Wochen, wenn man den arteriellen Blutdruck senkt. Es kann sogar angenommen werden, daß die Entwicklung der Arteriosklerose durch Senkung des arteriellen Blutdrucks in ihrer Geschwindigkeit gebremst wird, da DEMING (32) tierexperimentell zeigen konnte, daß die Geschwindigkeit der Cholesterinsynthese in den Gefäßen unter anderem von der Blutdruckerhöhung abhängig ist. Nach Besserung dieser morphologischen Befunde scheint auch die

Verschiebung der Reizschwelle der Baroreceptoren nach oben (26) reversibel zu sein.

LIEBEGOTT (102) konnte eindrucksvoll den Zusammenhang zwischen erhöhtem Blutdruck und der generalisierten hypertonischen peripheren Arteriosklerose und deren Organkomplikationen aufzeigen. Zwei Drittel der Kranken, die an plötzlichem Herztod sterben, sind Hypertoniker (130); 70% aller Infarktpatienten sind klinisch Hypertoniker, nach autoptischen Befunden sogar 93% (83); 75% der sog. "Apoplexien" sind nicht echte Hirnblutungen, sondern Hirninfarkte auf dem Boden der hypertonischen peripheren Cerebralsklerose (7). Weitere Gefäßkomplikationen sind Mikrohirninfarkte, klinisch mit nur umschriebenen neurologischen Ausfällen verbunden (100), die Granularatrophie des Gehirns (101), die tödliche große Hochdruckblutung, die oben beschriebenen Veränderungen an den Gefäßen des Augenhintergrundes und der Nieren, hypertonische Arteriosklerose der Arterien des Pankreas mit herdförmiger Fibrose des exkretorischen Parenchyms und stenosierender Arteriosklerose an den Arteriolen der Langerhansschen Inseln (102), wobei klinisch häufig ein Diabetes mellitus besteht, und die stenosierende periphere Arteriosklerose der Extremitäten mit sekundärer, obturierender Thrombose.

Die Urämie, früher Todesursache für ca. 2/3 der unbehandelten malignen Hypertoniker (87), ist dank der medikamentösen Hypertoniebehandlung nur noch für weniger als 1/3 der Todesfälle verantwortlich (115). Die Herzinsuffizienz im Sinne des akuten Linksherzversagens spielt als Todesursache nur noch eine untergeordnete Rolle (146). Es nehmen dafür die arteriosklerotischen Komplikationen zu (80, 146).

Da unter anderem nach großen Statistiken amerikanischer Versicherungsgesellschaften (12, 167, siehe auch oben) die Lebenserwartung kontinuierlich mit dem Steigen des arteriellen Blutdruckes eingeschränkt wird, und zwar schon beginnend in Bereichen, die als normal anerkannt sind, muß nach

unserer Meinung jeder erhöhte Blutdruck gesenkt werden (Ausnahmen siehe Kapitel: Möglichkeiten und Grundsätze der konservativen Hypertoniebehandlung), sei es mit Allgemeinmaßnahmen, sei es medikamentös.

5. Möglichkeiten und Grundsätze der konservativen Hypertoniebehandlung

Die Schwierigkeit in der Behandlung der Hochdruckerkrankungen liegt darin begründet, daß zum einen von dem größten Kontingent dieses Leidens zwar eine Reihe unterschiedlicher pathogenetischer Mechanismen bekannt ist oder vermutet wird, die Ätiologie jedoch unklar bleibt, zum anderen es sich bei diesem Teil um eine chronische Erkrankung handelt.

Hormone sind nicht nur von wesentlicher Bedeutung für die Entstehung eines Hochdruckes bei Phäochromocytom, Morbus Cushing, Morbus Conn und adrenogenitalen Syndrom, sondern auch wichtig als pathogenetischer Faktor bei der primären und den übrigen Formen der sekundären Hypertonie. Dabei scheint die Niere, unabhängig von der Ätiologie und nur abhängig vom Schweregrad der Hochdruckerkrankung (Lit. bei 9) als Ausdruck von Veränderungen hämodynamischer Faktoren und im Natriumhaushalt über den Renin-Angiotensin-Aldosteronmechanismus eng mit der Nebenniere gekoppelt zu sein. Jedoch ist das Phäochromocytom die einzige sekundäre Hypertonieform, bei der Ätiologie und Pathogenese der Blutdrucksteigerung klar zu bestimmen sind.

Die Blutvolumenzunahme als Folge des renal-tubulären Effektes der Mineralocorticoide mit konsekutiver Kochsalz-Wasser-Retention ist als pathogenetischer Mechanismus, über den diese Nebennierenrindenhormone einen Hochdruck erzeugen können, nicht unwidersprochen. Seit langem wird auch ein extrarenaler Angriffspunkt der Mineralocorticoide auf den Gehalt und die Verteilung von Elektrolyten und Wasser im

Gewebe diskutiert (9), wobei das Kochsalz im Mittelpunkt des Interesses steht. Die Bedeutung dieser Elektrolyte in der Pathogenese primärer und sekundärer Hochdruckerkrankungen wurde neben zahlreichen experimentellen Untersuchungen bei Mensch und Tier durch epidemiologische Studien belegt, die aufzeigen, daß der tägliche Kochsalzverzehr bestimmter Bevölkerungsgruppen sowohl mit der Häufigkeit des Hochdruckes, als auch mit einer seiner typischen Komplikationen, der Apoplexie, positiv korreliert ist (27). Dennoch ist bisher ungeklärt, auf welche Weise das Kochsalz hochdruckerzeugend wirkt. Gegen die Blutvolumenzunahme bei vermehrter renal-tubulärer Natrium- und Wasserresorption spricht, daß bei den meisten Hypertonien das Blutvolumen und der Extracellulärraum nicht vergrößert sind (9). Das gesamte austauschbare Natrium (66) und die Halbwertszeit von ^{22}Na (29) sind bei Hypertonikern normal. Jedoch läßt sich bei manchen Formen der experimentellen Hypertonie und im Autopsiematerial menschlicher Hypertoniker ein erhöhter Gehalt der Gefäßwände an Natrium und Wasser nachweisen (34, 48, 156, 158, in 113). Ähnliche Befunde wurden an Erythrocyten von essentiellen Hypertonikern erhoben (103). Untersuchungen einiger Autoren über biochemische Noradrenalinsynthese und Ausschüttung pressorischer Amine in Gefäßen (76, 90) in Verbindung mit Befunden, die über Schwinden der Kochsalzempfindlichkeit unter sympathicushemmenden Substanzen (74) und verminderter Ansprechbarkeit pressorischer Amine unter medikamentösem (65, 161) als auch diätetischem Kochsalzentzug (14) berichten, sprechen für eine "Gefäßsensibilität" gegenüber Brenzkatechinaminen als Folge von Elektrolytverschiebungen als einem wichtigen Teilfaktor der Blutdrucksteigerung. Wie neuere Untersuchungen von HOLTZ und anderen Forschern zeigen konnten, scheint beim Hypertoniker auf einen sympathischen Nervenimpuls hin mehr Noradrenalin an den pharmakologischen Rezeptoren der Arterien zur Reaktion zu kommen, als bei Normotonikern, da

auf Grund eines defekten Speichermechanismus der größte Teil des freigesetzten Noradrenalins nicht mehr von den vesikulären Aminspeichern der Nerven aufgenommen wird, wie dies normalerweise mit einer Rate von 95% geschieht. "Die Gefäße des Hypertonikers verhalten sich sozusagen wie unter der Einwirkung von Cocain stehende normale Gefäße." Andere Autoren (39, 40, 49, 157) stellen die enorme Widerstandserhöhung im Bereich der Arteriolen infolge eines minimalen Intimaödems, bedingt durch Elektrolytverschiebungen in der Gefäßwand, als mechanischen Faktor in den Vordergrund.

In diesem Zusammenhang soll auf die Bedeutung des Chloridions neben der des Natriumions in der Pathogenese des Hochdrucks hingewiesen werden. Es konnte mit verschiedenen Versuchsanordnungen gezeigt werden, daß nur die Gegenwart beider Ionen hochdruckfördernd wirkt, die Einzelionen alleine diesbezüglich keinen Effekt hatten (73, 74).

Wie eingangs schon erwähnt, haben besonders HOLTMEIER (69, 72, 75) und andere Autoren (154) auf die enorme Bedeutung der Übergewichtigkeit für die Entstehung der essentiellen Hypertonie hingewiesen. Diese Untersucher zeigen eine überhöhte Kalorienzufuhr in Verbindung mit einer Verschiebung der Nährwertrelationen zu Gunsten eines vermehrten Fettverbrauches, besonders nach Hungerzeiten, auf. Die mangelnde Bewegung als Folge grundlegender Änderung von Lebensgewohnheiten mit zunehmender Zivilisation und Industrialisierung fördert zudem die Fettleibigkeit.

Psychogene Faktoren hingegen scheinen für die Entwicklung eines chronischen Hochdrucks keine entscheidende ätiologische Bedeutung zu haben. Nicht bestritten jedoch wird, daß bei gegebener Disposition zur Hypertonie häufig wiederholte, emotionell bedingte akute Blutdrucksteigerungen den Zeitpunkt der Manifestation oder die Progredienz einer Hypertonie beeinflussen, ja sogar den Umschlag von der

benignen in die maligne Phase bewirken können (9).

Auch die bei den verschiedenen Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems und bei einigen Vergiftungen vorübergehend auftretenden Blutdrucksteigerungen kommen wohl für die Entstehung einer chronischen Blutdrucksteigerung als ätiologischer Faktor nicht in Frage. Ebenso ist es wahrscheinlich, daß die bei primärer und sekundärer Hypertonie bestehende "Verstellung" der Baroreceptoren ein funktioneller Anpassungsvorgang an den erhöhten Druck und damit nicht Ursache, sondern Folge des Hochdruckes ist (Lit. bei 9).

Meist leichtere, transitorische Blutdrucksteigerungen nach akuten Infekten, wobei solche mit Streptokokken überwiegen, könnten Folge monosymptomatischer postinfektiöser Glomerulonephritiden sein. Dies um so mehr, wenn man bedenkt, daß es sich bei dieser Erkrankung um eine generalisierte postinfektiöse hyperergische Reaktion am Gefäßsystem handelt. In diesem Zusammenhang ist interessant, daß sich bei jugendlichen Hypertonikern signifikant häufiger erhöhte Antistreptolysintiter finden als bei Normotonikern (60).

Zu all den möglichen pathogenetischen Einzelfaktoren, die an der Entstehung und Aufrechterhaltung einer Hypertonie beteiligt sind, kommt als wesentlicher Faktor die Vererbung einer Hochdruckdisposition hinzu. Dies konnte belegt werden durch die statistische Bearbeitung zahlreicher Familienanamnesen (109), die Zwillingsforschung (124, 127, 165) und durch Tierversuche (28, 30).

Es ist also unwahrscheinlich, daß sich alle Formen der Hypertonie durch einen einzelnen Mechanismus erklären lassen. PAGE (120) versuchte diesem Umstand durch seine Mosaiktheorie gerecht zu werden. Praktisch wirkt sich die Erkenntnis einer multifaktoriellen Genese, besonders der essentiellen Hypertonie, in der konservativen Therapie der Hochdruck-

erkrankungen aus. Das sonst so unbeliebte Vorgehen, ein Krankheitssymptom mit mehreren Maßnahmen gleichzeitig zu behandeln, hat im Falle des längere Zeit erhöhten arteriellen Blutdruckes seine uneingeschränkte Berechtigung. Diese leitet sich nicht nur aus der Vielzahl der pathogenetischen Faktoren ab, die beim Zustandekommen der Hypertonie beteiligt sind, sondern auch aus dem Umstande, daß es sich hierbei um eine chronische Erkrankung handelt, die in den meisten Fällen zeitlebens behandelt werden muß. Dementsprechend müssen die Behandlungsmethoden einerseits an verschiedenen Punkten im Mosaik angreifen, andererseits sollen sie besonders schonend wirken. Dies muß vor allem für die medikamentöse Therapie gelten. Von einem brauchbaren Antihypertonikum wird gefordert, daß es eine möglichst nachdrückliche und gleichmäßig blutdrucksenkende Wirkung mit schonendem Wirkungsablauf verbindet, die Nieren- und Gehirngefäßdurchblutung nicht vermindert und auch bei langandauernder Anwendung gut verträglich ist. Wünschenswert ist ein leicht sedierender Effekt, der die Leistungsfähigkeit jedoch nicht beeinträchtigt.

Grundsätzlich sind alle Hochdruckformen einer konservativen Behandlung zugängig, vor allem auch die renovasculäre Hypertonie (36, 37, 144). Letzteres ist besonders wertvoll bei nicht operablen Fällen, wobei durch gute Einstellung der Blutdruckwerte ein stärkeres Fortschreiten der Nierenarterienerkrankung verhindert werden kann (36). Zudem hat das chirurgische Vorgehen zum Teil enttäuscht (137). Als einzige Hochdruckform, die auf eine konservative Therapie nicht anspricht, muß das Phäochromocytom angeführt werden. Hier ist jedoch operativ durchweg Heilung möglich (81).

Auf Grund der zahlreichen kurz dargestellten Mechanismen, die der Hochdruckerkrankung zu Grunde liegen, sind, wie HOLTZ (76) betont, alle Maßnahmen, die den Sympathicustonus

dämpfen, und die den Natriumgehalt des Körpers vermindern, geeignet, blutdrucksenkend zu wirken, seien sie nun allgemeiner Art oder medikamentös.

An nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten haben sich verschiedene Maßnahmen als wirksam erwiesen:

1. Besonders bei der essentiellen Hypertonie müssen geordnete, möglichst harmonisch gestaltete Lebensverhältnisse geschaffen werden.

2. Anzuraten ist ein Gefäßtraining, um das Reaktionsverhalten des gesamten Kreislaufsystems günstig zu beeinflussen (H. ZIPP und F. MEERKAMM, Bad Wildungen). Dazu eignen sich vor allem regelmäßige sportliche Betätigung, leichte Gartenarbeit, Wandern, Gymnastik, außerdem wechselwarme Waschungen, Trockenbürsten, Massagen und Kohlesäurebäder.

3. Wie schon ausgeführt, kommt der Regelung der Ernährung eine besondere Bedeutung zu. Die Kalorienzufuhr muß sich nach dem Normgewicht richten. Bezüglich der Nährwertrelationen empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Ernährung den täglichen Fettkonsum auf maximal 30% des Kalorienbedarfs zu beschränken, bei Zufuhr von 15 % Eiweiß und 55% Kohlenhydrate.

4. Die kochsalzarme Diät findet Fürsprecher und Widersacher. Gegen die kochsalzarme Diät wird eingewandt (Lit. bei 33, 142), daß sie in der weitgehend praktizierten gelockerten Form mit Verordnung von 4 bis 6 g Kochwalz pro Tag wirkungslos bleibt, in der strengen Form, d.h. Beschränkung der täglichen Kochsalzzufuhr auf weniger als 1 g, die, wie MARTINI und VOLHARD zeigten (107), einen hohen therapeutischen Wert besitzt, unter ambulanten Verhältnissen jedoch nicht durchführbar ist. Denjenigen aber, die seit Einführung der Saluretika in die Hochdruckthérapie jede Kochsalzbeschränkung als überholt ansehen, müssen die zahlreichen Nebenwirkungen der Saluretika, besonders bei der Langzeitbehandlung, vorgehalten werden. Als therapeutisch optimal

und praktikabel hat sich die Kombination von kochsalzarmer Diät (4 bis 6 g pro Tag) mit Diuretika durchgesetzt (33). Die Einschränkung der Kochsalzzufuhr erlaubt es einerseits, die Menge des verordneten Diuretikums niedrig zu halten, womit dessen Nebenwirkungen reduziert werden, andererseits übt sie eine erzieherische Funktion aus, zumal bei vielen Hypertonikern ein übernormal hoher Kochsalzkonsum vorliegt (siehe bei 27).

An dieser Stelle soll nochmals auf die Bedeutung des Chlorions in Verbindung mit dem Natriumion in der Pathogenese des essentiellen Hochdruckes hingewiesen werden. Bis 1958 wurde die Einhaltung der "kochsalzarmen Diät" an der Chloridausscheidung im Urin gemessen. Den Hochdruckpatienten wurden in der Klinik chlorfreie aber natriumreiche Kochsalzersatzmittel als "kochsalzfrei" verabreicht (z.B. "Titrosalz spezial" = 1230 mval Na^+, nur Spuren Cl^- in 100 g). Ein blutdrucksenkender Effekt konnte damals unter einer streng chloridfreien Diät ebenso registriert werden, wie heute unter einer streng natriumarmen Kost. Als Parameter in der Elektrolytbehandlung der Hochdruckerkrankungen kommt dem Natrium wegen der hohen Konzentration im extrazellulären Raum jedoch die größere Bedeutung zu als dem Chlor.

HOLTZ (78) spricht von einem "myogenen" Basaltonus der Gefäße, für dessen Aufrechterhaltung und Regulation die Elektrolyte, vor allem die Natriumionen von Bedeutung sind und die Nebennierenrindenhormone mit Aldosteron als dem wirksamsten natriumretinierenden Mineralokortikoid. Diesem "myogenen" Basaltonus pfropft sich ein neurogener, noradrenergischer Gefäßtonus auf. Vor diesem Hintergrund lassen sich die Antihypertonika einerseits einteilen in "antiadrenergische", die Sympathicusfunktion dämpfende und damit den neurogenen Gefäßtonus beeinflussende Pharmaka, andererseits in Medikamente, die in den Elektrolytstoffwechsel eingreifen und somit auf den "myogenen" Gefäßtonus wirken. Da die Saluretika

nach der heutigen Auffassung an einem wesentlichen Punkt in der Pathogenese der Hochdruckerkrankungen angreifen, ist es berechtigt, sie zu den Antihypertonika zu zählen. Die Kombination von Medikamenten aus beiden Gruppen oder der sinnvolle Einsatz mehrerer Antihypertonika mit sympathicusdämpfender Wirkung, die an verschiedenen Punkten angreifen, wird der Forderung gerecht, trotz relativ niedriger Einzeldosen einen guten blutdrucksenkenden Effekt zu erzielen, wobei befürchtete Nebenwirkungen weitgehend vermieden werden können. Die Behandlung muß einschleichend erfolgen, die Dosissteigerung zögernd sein, damit der Blutdruck langsam und gleichmäßig gesenkt werden kann. Die betroffenen Organe brauchen Zeit, sich auf die veränderten hämodynamischen Verhältnisse umzustellen. Dennoch sind anfangs subjektiv unangenehm empfundene Symptome von Seiten des Patienten häufig nicht zu vermeiden. Diese dürfen den Arzt jedoch in keiner Weise an der konsequenten Weiterführung der Behandlung hindern. Plötzliche Unterbrechung der antihypertensiven Therapie kann zu akuten Verschlechterungen, manchmal sogar zum Tode führen. Um die Orthostase beurteilen zu können, müssen die Blutdruckwerte im Liegen und Stehen registriert werden; besonders ist natürlich auf eine eventuelle Orthostase schon vor Therapiebeginn zu achten. Da die tageszeitlichen Blutdruckschwankungen beim Hypertoniker noch ausgeprägter sind, als beim Normotoniker, und unter einer Therapie z.B. von alpha-Methyl-Dopa erhalten bleiben (11), d.h. die Reaktionsfähigkeit des Gefäßsystems bei bestimmten Behandlungsformen weiterbesteht, ist es wichtig, den Blutdruck zu verschiedenen Tageszeiten zu messen. Ist der Patient intelligent und kooperativ, so geben selbständige Messungen des Patienten in seiner gewohnten Umgebung zu Hause den genauesten Überblick von den Blutdruckverhältnissen, da die Belastungen durch die ärztliche Konsultation wegfallen. Der Arzt wird zudem erheblich entlastet. Ständig kontrolliert werden müssen die Serumelektrolyte, da vor allem bei chronischen Nierenerkrankungen Natrium-

und Kaliumverluste, die sich besonders bei der Therapie mit Diuretika einstellen, die Nierenleistung verschlechtern. Besonders bei der stationären Behandlung sind Vorperiode und Placebopräparate sehr wertvoll zur Beurteilung des Einflusses von Ruhe und Psyche auf den Blutdruck.

Die Forderung nach konsequenter Senkung des erhöhten Blutdruckes in den Normbereich muß bei einigen Krankheitsbildern eingeschränkt werden. Vorsicht ist geboten bei alten Patienten mit hochgradiger Cerebralsklerose oder Coronarsklerose. Hier ist der klinische Eindruck entscheidend für das Ausmaß der Blutdrucksenkung. Für die renale Hypertonie mit Rest-N-Erhöhung haben GESSLER und SARRE (42a) folgende Grenzen der Blutdrucksenkung als Leitlinie angegeben:

Rest-N	Blutdrucksenkung auf
unter 40 mg%	140/ 90 mm Hg
bis 50 mg%	150/100 mm Hg
bis 60 mg%	170/110 mm Hg
bis 80 mg%	190/120 mm Hg
bis 90 mg%	200/125 mm Hg

über 90 mg% sollte eine Blutdrucksenkung unterbleiben.

Diese Auffassung der Blutdrucksenkung bei Niereninsuffizienten mit Rest-N-Erhöhung ist nicht unwidersprochen. GÖTZE (45) behandelte Hypertoniker mit chronischer Niereninsuffizienz und Reststickstoffwerten zwischen 70 und 130 mg% über durchschnittlich 6 Monate mit alpha-Methyl-Dopa und erzielte dabei eine deutliche Blutdrucksenkung, wobei die Nierenfunktion sich nicht verschlechterte und die Auswirkungen auf das übrige Gefäßsystem sich verlangsamen ließen. Trotz ausgeprägter Niereninsuffizienz mit deutlich erhöhten Reststickstoffwerten müssen extrem hohe Blutdruckwerte gesenkt werden, um einer akuten Linksherzinsuffizienz oder einer Gehirnblutung vorzubeugen.

Die Entdeckung der diuretischen Wirkung der Sulfonamide führte in ihrer Weiterentwicklung zu den Benzothiadiaziden und deren Analoga, die die Quecksilberdiuretika vollständig verdrängt haben und mit Erfolg in der Hochdrucktherapie Verwendung finden. Ihre wesentliche Wirkung beruht auf einer Hemmung der tubulären Natriumrückresorption in den Nieren, wodurch es zu einer vermehrten Ausscheidung von Natriumionen, und in deren Gefolge auch von Chloridionen und Wasser kommt. Einige dieser Diuretika besitzen auch eine Carboanhydrasehemmwirkung. Die Spironolactone wirken spezifisch als Aldosteronantagonisten und greifen somit auch im wesentlichen in den Natriumhaushalt ein.

Die sympathischen Nervenimpulse können in verschiedener Höhe des autonomen Nervensystems gedämpft oder abgeblockt werden. Erwünscht sind Pharmaka mit möglichst selektiven Angriffspunkten an sympathischen Zentren, Ganglien, Nervenendigungen. Bei leichten Formen einer labilen Hypertonie genügen neben den Allgemeinmaßnahmen häufig Sedativa und Tranquilizer wie Luminal, Meprobamat und Mebutamat, die am Cortex cerebri angreifen. Mebutamat soll auch direkt auf das Vasomotorenzentrum wirken (6). Sind diese Mittel nicht ausreichend, so stehen stärker wirkende zur Verfügung.

Die Hydralazine greifen am Hypothalamus und an den vasomotorischen bulbären Zentren an. Auf Grund einer Vasodilatation bei gleichzeitiger Stimulierung der ß-Rezeptoren mit Vergrößerung des Herzminutenvolumens fördern sie die Nierendurchblutung. Das Rauwolfiaalkaloid Reserpin und alpha-Methyl-Dopa entfalten ihre Wirkung an den postganglionären adrenergischen Fasern, sowie am Hypothalamus und motorischen Stammhirn, die Guanidinderivate und Bretylium an den postganglionären adrenergischen Fasern, die Ganglienblocker an den sympathischen Ganglien und (als nicht erwünschter Effekt) auch an den parasympathischen Strukturen, da die Ganglienblocker die Acetylcholinrezeptoren blockieren. Die Sympathikolytika, die die Brenzkatechinaminrezeptoren der Gefäßwand

besetzen, haben in der Hochdrucktherapie keine Bedeutung erlangt. Als einziges Medikament aus dieser Gruppe hat Phentolamin (Regitin^{R}) zur Unterdrückung von Blutdruckkrisen bei Phäochromocytom und als Diagnostikum bei dieser Erkrankung eine gewisse Bedeutung erlangt. Pharmakologisch in die gleiche Gruppe wie Phentolamin gehört das vor kurzem in die Therapie der Hochdruckerkrankungen eingeführte Imidazolinderivat Catapresan^{R}. Es scheint über eine zentralbedingte Bradycardie und Abnahme des Herzminutenvolumens blutdrucksenkend zu wirken (Lit. bei 78).

II. Eigene Problemstellung

Die oben begründete Forderung, jede Hypertonie zu behandeln, steht, wie erwähnt, im Widerspruch zu den Aussagen einiger anerkannter Autoren, mit der Normdrucktherapie eher zurückhaltend zu sein (41, 113). An Hand der Ergebnisse einer eigenen umfassenden Studie an 115 Hypertonikern über eineinhalb Jahre soll im Folgenden zu dieser Streitfrage Stellung genommen werden. Dabei wurden moderne Antihypertonika, und zwar Alpha-Methyl-Dopa (Presomol®), sowie Cyclazenin (Leron®), gegebenenfalls in Kombination mit einem Saluretikum (Mefrusid, Bajoran®) verwendet. Aus den gewonnenen Erfahrungen wurde ein Therapieschema abgeleitet. Von den Nebenwirkungen bei der Therapie mit Alpha-Methyl-Dopa hat uns besonders die Frage der hämolytischen Anämie interessiert.

B. Krankengut und Methodik

In unserer Studie überblicken wir 125 stationär behandelte Hypertoniepatienten, von denen 116 für die Auswertung herangezogen werden konnten. Davon waren 75 Patienten weiblich, 41 männlich. Das Durchschnittsalter im Gesamtkollektiv betrug 66,2 Jahre, die mittlere stationäre Behandlungsdauer 24,5 Tage. Die verschiedenen Hypertonieformen traten mit folgender Häufigkeit auf:

essentielle Hypertonie ohne manifeste Herzinsuffizienz:	21 mal, d.i. 18,1%;
essentielle Hypertonie mit manifester Herzinsuffizienz:	34 mal, d.i. 29,3%;
renale Hypertonie:	60 mal, d.i. 51,7%;
andere Hypertonieformen: (Hypertonie bei Hyperthyreose).	1 mal, d.i. 0,9%.

Zu dem großen Anteil an renal bedingten Hypertonien ist zu sagen, daß von den 116 Hypertonikern 93, d.i. 80,2%, einen Diabetes mellitus hatten.

Jedem Hypertoniepatienten wurde der Blutdruck zu Beginn der Behandlung und nach jeder Dosisänderung täglich morgens und am späten Nachmittag liegend und stehend (sofern dies der Gesundheitszustand zuließ) gemessen. Patienten, bei denen die gewünschte Blutdrucksenkung schon mehrere Tage lang bestand, wurden nur noch in zwei- bis dreitägigen Abständen kontrolliert. Sofern es der Zustand des Patienten zuließ, wurde der Behandlung ein dreitägiger Zeitraum vorgeschaltet, in dem keine Antihypertonika verabreicht wurden. In den meisten Fällen wurde eine kochsalzarme Kost (6 g pro Tag) verabreicht. Die Flüssigkeit wurde nur bei hydropisch dekompensierten Herzinsuffizienzen eingeschränkt.

Im ersten Teil unserer Versuchsperiode versuchten wir mög-

lichst lange mit einer Monotherapie von alpha-Methyl-Dopa auszukommen. Erst wenn eine Dosis von 750 mg und mehr nicht den gewünschten Erfolg brachte, oder dabei Nebenwirkungen auftraten, kombinierten wir mit einem Saluretikum, meist mit dem Mefrusidpräparat Baycaron^{R} oder mit dem Cyclazeninpräparat Leron^{R}, oder wir setzten beide Substanzen nacheinander der alpha-Methyl-Dopa Medikation zu. In Einzelfällen waren wir natürlich gezwungen, schon unterhalb der Grenze von 750 mg alpha-Methyl-Dopa mit den anderen genannten Antihypertonika zu kombinieren. Im zweiten Teil der Prüfperiode gingen wir schon zur Kombinationstherapie über, wenn 250 bis 500 mg alpha-Methyl-Dopa nicht zum Erfolg führten.

Neben den subjektiven Nebenwirkungen wurde darauf geachtet, ob und welche Organschädigungen durch die genannten Antihypertonika ausgelöst wurden. Zu diesem Zweck wurden zu Beginn und am Ende der stationären Behandlung (beim Auftreten pathologischer Werte natürlich fortlaufend auch während der Prüfperiode) folgende serologische Werte untersucht: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Blutbild, Serumglutamatoxalacetattransaminase, Serumglutamatpyruvattransaminase, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Gesamteiweiß, Elektrophorese, Harnstoff, Creatinin, die Elektrolyte Natrium, Kalium und Chlor, zudem der Urinstatus. In vielen Fällen wurde noch der Bromsulfthaleintest als Leberfunktionsprobe und als Nierenfunktionsproben die endogene Creatinin-Clearance, der Konzentrationsversuch und der Phenolrottest durchgeführt. In einigen Fällen konnte die Hypertoniediagnose durch das Ergebnis einer Nierenpunktion gestützt werden. Bei allen Diabetikern wurde durch tägliche zweimalige Blutzuckerkontrolle und fortlaufende Beobachtung der Urinzuckerausscheidung bei Tag und Nacht die diabetische Stoffwechsellage kontrolliert.

Um einen Beitrag zur Frage der hämolytischen Anämie durch

alpha-Methyl-Dopa liefern zu können, bestimmten wir bei 64 Hypertoniepatienten mit einer durchschnittlichen Liegedauer von 28 Tagen zu Beginn der Behandlung mit alpha-Methyl-Dopa und bei Entlassung das Blutbild mit Differentialausstrich, die Thrombocyten- und Reticulocytenzahl, sowie den direkten und indirekten Coombs-Test. Bei 31 von diesen 64 Probanten kontrollierten wir die angegebenen Parameter erneut nach einer halbjährigen und längeren (bis über ein Jahr) Einnahme von alpha-Methyl-Dopa.

Wir haben die Hochdruckerkrankung zur Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit von blutdrucksenkenden Pharmaka, wie oben begründet, nach der Höhe des diastolischen Blutdruckwertes in vier Schweregrade eingeteilt:

Schweregrad I: RR diastolisch bis 90 mm Hg
Schweregrad II: RR diastolisch 91 - 100 mm Hg
Schweregrad III: RR diastolisch 101 - 120 mm Hg
Schweregrad IV: RR diastolisch 121 mm Hg und mehr.

Als Ausgangsblutdruck wurde der niedrigste Wert der Vorperiode genommen, als Endwert der mittlere Blutdruck aus den Messungen der letzten drei Tage vor Entlassung. Die Beurteilung der Brauchbarkeit des Medikamentes als Antihypertonikum erfolgte nicht alleine nach der blutdrucksenkenden Wirkung, sondern in Zusammenschau mit den Nebenwirkungen und dem klinischen Befund des Patienten.

Statistik

Für die weitere Blutdrucksenkung nach Zugabe eines zweiten oder dritten Antihypertonikums zu der alpha-Methyl-Dopa Therapie wurde die statistische Signifikanz nach dem t-Test nach STUDENT für gepaarte Daten errechnet (90a).

C. Ergebnisse

1. Beurteilung der antihypertensiven Wirkung von alpha-Methyl-Dopa, alpha-Methyl-Dopa und Saluretika, alpha-Methyl-Dopa und Cyclazenin, alpha-Methyl-Dopa, Saluretika und Cyclazenin

Tabelle 1 und Abbildung 1 zeigen den blutdrucksenkenden Effekt von alpha-Methyl-Dopa an 67 Hypertonikern. Im Mittel aller Patienten konnte der diastolische Blutdruck in den Normbereich gesenkt werden. Die Durchschnittsdosis von alpha-Methyl-Dopa lag dabei mit 509 mg pro Tag recht tief.

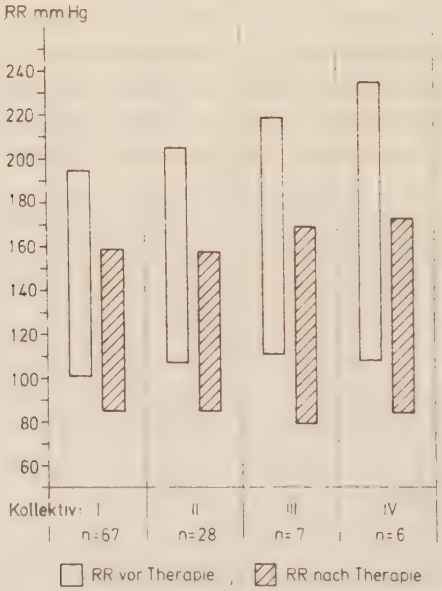


Abb. 1

Kollektiv	n	Blutdruckmittelwert vor Therapie mm Hg	Blutdruckmittelwert nach Therapie mm Hg	RR mm Hg % d.Ausgangswertes	Dm/Zm
I	67	195/101	159/85	36/16 18,5/15,8	AMD:509/26
II	28	205/107	158/85	50/19 24/18,3	AMD:550 /33,6 Sal:s.Text/
III	7	219/111	169/79	50/32 22,8/28,8	AMD:857/43,6 Cycl:12/
IV	6	235/108	173/84	62/24 26,4/22,2	AMD:667 / Sal:s.Text/36,5 Cycl:33 /

Tab. 1: (s. Abb. 1) Verhalten der Blutdruckmittelwerte bei vier Kollektiven von Hypertonikern unter der Therapie von alpha-Methyl-Dopa (I), alpha-Methyl-Dopa und Saluretikum (II), alpha-Methyl-Dopa und Cyclazenin (III), sowie alpha-Methyl-Dopa, Saluretikum und Cyclazenin (IV).
Leg.: AMD = alpha-Methyl-Dopa, Sal = Saluretikum, Cycl = Cyclazenin.
Dm = mittlere Tagesdosis in mg,
Zm = mittlerer Behandlungszeitraum in Tagen
n = Anzahl der behandelten Fälle.

Aufgegliedert in die vier Hypertonieschweregrade zeigen Tabelle 2 und Abb. 2a, daß der Blutdruck immerhin bei den 20 Patienten mit den Schweregraden III und IV mit der Monotherapie diastolisch im Mittel in den Normbereich gesenkt werden konnte. Dabei ist die Blutdrucksenkung umso größer, je höher der Ausgangswert liegt (Abb. 2a und b, Tab. 2).

Differenziert man dieses Kollektiv jedoch, indem man jeden Fall einzeln bewertet (Tab. 3), so fällt auf, daß 8 mal (11,6%) der Erfolg nur befriedigend war, wovon 5 Fälle den Schweregrad I, nach unserer Einteilung also den leichtesten Grad, betreffen. Zudem waren mit 6 Fällen 8,7% Versager zu verzeichnen, wobei 3 mal das Medikament wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden mußte, 3 mal zeigte es keine ausreichende Wirkung.

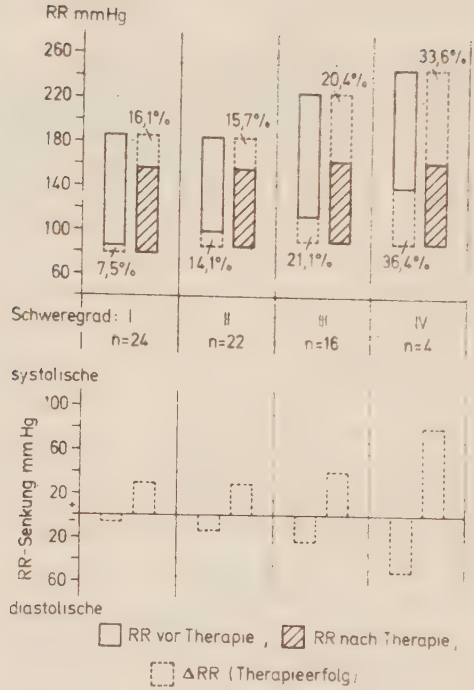


Abb. 2a, b

Schweregrad der Hypertonie	n	Blutdruckmittelwerte vor Therapie mm Hg	Blutdruckmittelwerte nach Therapie mm Hg	Δ RR mm Hg / % d. Ausgangswertes
I	24	186/85	156/79	30/6 16,1/7,5
II	22	185/99	156/85	29/14 15,7/14,1
III	16	206/114	164/90	42/24 24,4/21,1
IV	4	247/140	164/89	83/51 33,6/36,4

Tab. 2: (s.Abb. 2a, b) Verhalten der Blutdruckmittelwerte unter der Therapie von alpha-Methyl-Dopa bei verschiedenen Schweregraden der Hypertonie.

Schweregrad der Hypertonie	n	Behandlungsergebnis				Nebenwirkungen
		sehr gut	gut	befriedigend	Versager	
I	25	15	4	5	1	1
II	23	14	5	1	3	1
III	17	9	5	1	2	1
IV	4	2	1	1	-	-
Gesamt	69	40	15	8	6	3
in Prozent		58,0	21,7	11,6	8,7	4,4

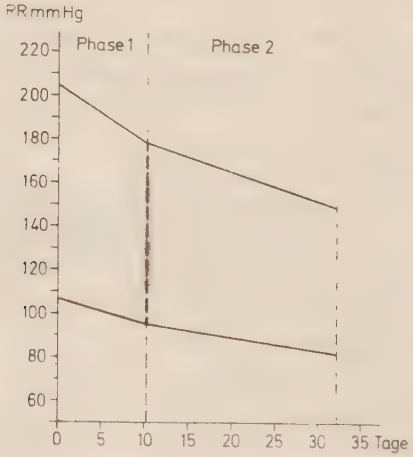
Tab. 3: Behandlungsergebnisse unter der Therapie mit alpha-Methyl-Dopa bei verschiedenen Schweregraden der Hypertonie.

Bei der Aufteilung dieses Kollektivs in die verschiedenen Hypertonieformen (Tab. 4) findet man den größten Teil der Versager und alle Fälle, deren Behandlung mit alpha-Methyl-Dopa wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden mußte, in der Gruppe der renalen Hypertonie. Diese Gruppe weist andererseits mit 19 von 28 Fällen in 68% ein sehr gutes bzw. gutes Behandlungsergebnis auf. Insgesamt konnten die Hypertoniker mit alpha-Methyl-Dopa allein in 79,7% mit sehr gutem bzw. gutem Erfolg behandelt werden.

Hypertonieform	n	Behandlungsergebnis				Nebenwirkungen
		sehr gut	gut	befriedigend	Versager	
essentielle Hypertonie ohne manifeste Herzinsuffizienz	16	8	6	2	-	-
essentielle Hypertonie mit manifester Herzinsuffizienz	25	18	4	1	2	-
renale Hypertonie	28	14	5	5	4	3
Gesamt	69	40	15	8	6	3
in Prozent		58,0	21,7	11,6	8,7	4,4

Tab. 4: Behandlungsergebnisse unter der Therapie mit alpha-Methyl-Dopa bei verschiedenen Hypertonieformen.

Tabelle 1 und Abbildung 1 zeigen außerdem den blutdrucksenkenden Effekt der Kombination von alpha-Methyl-Dopa mit einem Saluretikum (meist das Mefrusidpräparat Baycaron^{R}, im Mittel eine Tablette pro Tag) an 28 Hypertonikern. Auch hier konnte im Mittel der diastolische Blutdruck in den Normbereich gesenkt werden, wobei das Ausgangsblutdruckniveau höher lag, als bei dem Kollektiv I. Bei 14 Hypertonikern dieses Kollektivs wurde zuerst mit alpha-Methyl-Dopa allein behandelt und zwar mit durchschnittlich 536 mg pro Tag während eines mittleren Zeitraumes von 10,2 Tagen. Der Blutdruck konnte in dieser Phase um 27/12 mm Hg (13,2/11,2%) im Mittel gesenkt werden (Tab. 5a, Abb. 3). Nach Zugabe eines Saluretikums konnte während durchschnittlich 22,1 Tagen der Blutdruck im Mittel erneut um 29/13 mm Hg (16,3/13,7%) gesenkt werden (systolisch $p < 0{,}01$, diastolisch $p < 0{,}001$), wobei die alpha-Methyl-Dopa-Dosis gering auf 518 mg reduziert werden konnte.



Verhalten der Blutdruckmittelwerte unter der Therapie von α-Methyl-Dopa (AMD) (Phase 1) und der Kombination von AMD mit einem Saluretikum (Phase 2)

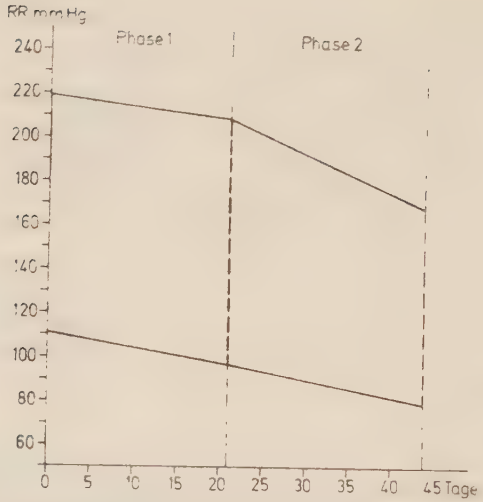
Abb. 3

RR (mm Hg, % d.Ausgangswertes	Blutdruckmittelwert (mm Hg) (n = 14)		
	vor Therapie	nach AMD (Dm/Zm)	nach AMD + Sal. (Dm/Zm)
	205/107	178/95 (536/10,2)	149/82 (AMD: 518/22,1) (Sal:s.Text/)
vor Therapie-AMD	27/12 13,2/11,2		
AMD-AMD + Sal.		29/13 16,3/3,7 (systol.p<0,01) (diastol.p<0,001)	
vor Therapie-AMD + Sal.			56/25 27,3/23,4

Tab. 5a: (s.Abb.3) Blutdruckmittelwerte und mittlerer Blutdruckabfall nach Behandlung mit alpha-Methyl-Dopa (AMD) und der Kombination von AMD mit einem Saluretikum (Sal.)
Leg.: Dm = mittlere Tagesdosis in mg
Zm = mittlerer Behandlungszeitraum in Tagen.

Des weiteren zeigen Tab. 1 und Abb. 1 den blutdrucksenkenden Effekt der Kombination von alpha-Methyl-Dopa mit Cyclazenin an sieben Hypertonikern. Wiederum konnte der diastolische Blutdruck in den Normbereich gesenkt werden, wobei das Ausgangsniveau hier noch höher lag, als bei den beiden vorausgegangenen Kollektiven. Die sieben Hochdruckkranken dieser Gruppe wurden zuerst durchschnittlich 20,9 Tage lang mit einer mittleren Dosis von 875 mg alpha-Methyl-Dopa behandelt, wobei der Blutdruck im Mittel um 10/14 mm Hg (4,6/12,6%) gesenkt werden konnte (Tab. 5b, Abb. 4). Mit einer zusätzlichen Dosis von durchschnittlich 19 mg Cyclazenin konnte in 22,7 Tagen der Blutdruck im Mittel mit 40/18 mm Hg (19,1/18,6%) weiter erheblich gesenkt werden (systolisch $p<0,005$, diastolisch $p<0,05$). Die alpha-Methyl-Dopa Dosis konnte auf 857 mg reduziert werden.

In einem vierten Kollektiv wurden 6 Hypertoniker mit einer Dreierkombination von alpha-Methyl-Dopa, einem Saluretikum und Cyclazenin behandelt. Bei einem Ausgangsniveau, das



Verhalten der Blutdruckmittelwerte unter der Therapie von α-Methyl-Dopa (AMD) (Phase 1) und der Kombination von AMD mit Cyclazenin (Phase 2)

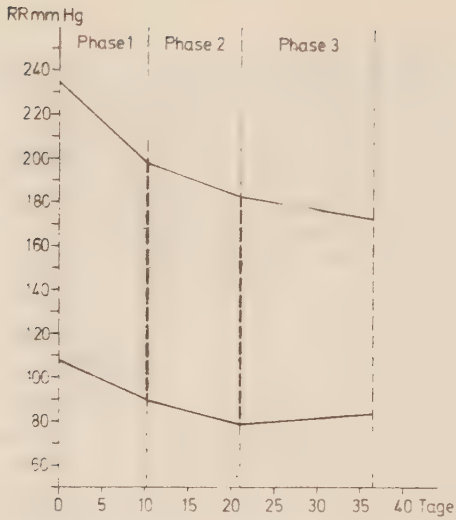
Abb. 4

RR (mm Hg, % d.Ausgangswertes)	Blutdruckmittelwert (mm Hg) (n = 7) vor Therapie	nach AMD (Dm/Zm)	nach AMD + Cycl. (Dm/Zm)
	219/111	209/97 (875/20,9)	169/79 (AMD: 857/22,7) (Cycl: 19/)
vor Therapie-AMD	10/14 4,6/12,6		
AMD-AMD + Cycl.		40/18 19,1/18,6 (systol. $p < 0,005$) (diastol. $p < 0,05$)	
vor Therapie-AMD + Cycl.			50/32 22,8/28,8

Tab. 5b (s.Abb.4) Blutdruckmittelwerte und mittlerer Blutdruckabfall nach Behandlung mit alpha-Methyl-Dopa (AMD) und der Kombination von AMD mit Cyclazenin (Cycl). Leg.: s. Tab. 5a.

systolisch noch höher lag, als bei den bisher besprochenen drei Gruppen, sich diastolisch im gleichen Bereich befand wie die Kollektive II und III, konnte der diastolische Blutdruck im Mittel ebenfalls in den Normbereich gesenkt werden (Abb. 1, Tab. 1). Diese 6 Hochdruckpatienten wurden zuerst durchschnittlich 10,2 Tage lang mit einer mittleren alpha-Methyl-Dopa Dosis von 833 mg behandelt, wobei der Blutdruck im Schnitt um 37/18 mm Hg (15,7/16,7%) zurückging (Tab. 5c, Abb. 5). Nach Zugabe eines Saluretikums über durchschnittlich 10,8 Tage konnte eine weitere mittlere Blutdrucksenkung von 15/11 mm Hg (7,6/12,2%) erreicht werden (systolisch $p < 0,2$, diastolisch $p < 0,05$). Die alpha-Methyl-Dopa Dosis wurde hierbei auf 792 mg reduziert. Innerhalb von 15,5 Tagen erfolgte nach Zusetzen einer mittleren Cyclazenindosis von 33 mg eine weitere Abnahme des systolischen Blutdruckes um durchschnittlich 10 mm Hg (5,5%, $p < 0,1$), der diastolische Blutdruck senkte sich nicht weiter, da er sich schon vor der zusätzlichen Verabreichung des Cyclazenin zu der Kombination von alpha-Methyl-Dopa und Saluretikum im Normbereich befand. Die alpha-Methyl-Dopa Dosis konnte in dieser dritten Phase recht erheblich auf 667 mg im Mittel verringert werden.

Im Durchschnitt aller antihypertensiv Behandelten 116 Patienten konnte der diastolische Blutdruck bei allen Schweregraden in den Normbereich gesenkt werden (Tab. 6, Abb. 6). Wie die Erfolgsquote bei den 116 Hypertonikern aussieht, die mit einer Monotherapie, einer Zweier- oder Dreierkombination behandelt worden sind, und wie sich die Bewertungen auf die verschiedenen Hypertonieformen verteilen, zeigt die Tabelle 7. 89 Hypertoniker, d.s. 76,8%, konnten mit einem sehr guten bzw. guten Ergebnis behandelt werden. Von den 15 Versagern (12,9%), bei denen es sich in 10 Fällen um Patienten handelte, die die Hochdrucktherapie wegen Nebenwirkungen abbrechen mußten, findet sich ähnlich wie bei der Aufschlüsselung der mit alpha-Methyl-Dopa allein behandelten Patienten,



Verhalten der Blutdruckmittelwerte unter der Therapie von α-Methyl-Dopa (AMD) (Phase 1), der Kombination von AMD mit einem Saluretikum (Phase 2) und derjenigen von AMD, Saluretikum und Cyclazenin (Phase 3)

Abb. 5

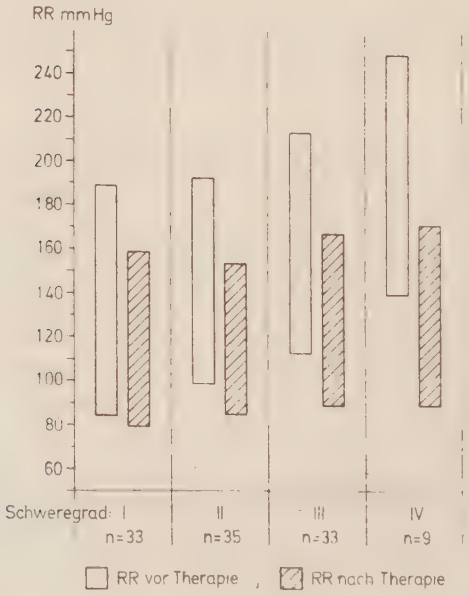


Abb. 6

RR (mm Hg, % d.Ausgangswertes)	Blutdruckmittelwert (mm Hg) (n = 6)			
	vor Therapie	nach AMD (Dm/Zm)	nach AMD+Sal. (Dm/Zm)	nach AMD+Sal + Cycl. (Dm/Zm)
	235/108	198/90 (833/10,2)	183/79 (AMD: 792/10,8) (Sal:s.Text/)	173/84 (AMD:667 /) (Sal:s.Text/15,5) (Cycl: 33 /)
vor Therapie AMD	37/18 15,7/16,7			
AMD-AMD+Sal		15/11 7,6/12,2 (systol.p < 0,2) (diast.p < 0,05)		
AMD+Sal-AMD+Sal +Cycl			10/0 5,5/0 (systol.p < 0,1)	
vor Therapie — AMD+Sal +Cycl				62/24 26,4/22,2

Tab. 5c (s. Abb.5) Blutdruckmittelwerte und mittlerer Blutdruckabfall nach Behandlung mit alpha-Methyl-Dopa (AMD), der Kombination von AMD mit einem Saluretikum (Sal) und derjenigen von AMD, Saluretikum und Cyclazenin (Cycl). Leg.: s. Tab. 5a.

Schweregrad der Hypertonie	n	Blutdruckmittelwert vor Therapie mm Hg	Blutdruckmittelwert nach Therapie mm Hg	ΔRR mm Hg % d.Ausgangswertes
I	33	189/84	159/79	30/5 15,9/6
II	35	193/99	154/85	39/14 20,2/14,1
III	31	214/113	168/89	46/24 21,5/21,2
IV	9	250/140	172/89	78/51 31,2/36,4

Tab. 6 (s. Abb.6) Verhalten der Blutdruckmittelwerte unter der Therapie von alpha-Methyl-Dopa allein oder in Kombination mit einem Saluretikum oder Cyclazenin oder mit einem Saluretikum und Cyclazenin bei vier definierten Schweregraden der Hypertonie.

das Gros, nämlich 11 Fälle, in der Sparte der nephrogen bedingten Hypertonien.

Hypertonieform	n	Behandlungsergebnis				Nebenwirkungen
		sehr gut	gut	befriedigend	Versager	
essentielle Hypertonie ohne manifeste Herzinsuffizienz	21	11	7	3	-	-
essentielle Hypertonie mit manifester Herzinsuffizienz	34	25	4	2	3	1
renale Hypertonie	60	28	14	7	11	9
andere Hypertonieformen	1	-	-	-	1	-
Gesamt	116	64	25	12	15	10
in Prozent		55,2	21,6	10,3	12,9	8,6

Tab. 7: Behandlungsergebnisse bei verschiedenen Hypertonieformen unter der Therapie von alpha-Methyl-Dopa allein oder in Kombination mit einem Saluretikum oder Cyclazenin oder mit einem Saluretikum und Cyclazenin.

Gliedert man das Gesamtkollektiv von 116 Patienten nach dem Schweregrad der Hypertonie auf, gemessen an den diastolischen Blutdruckwerten (Tab. 8), so erscheinen die Versager und die mit starken Nebenwirkungen belasteten Fälle keineswegs in der Hauptsache bei den Schweregraden III und IV, sondern vor allem bei den definitionsgemäß leichteren Formen.

Schweregrad der Hypertonie	n	Behandlungsergebnis				Nebenwirkungen
		sehr gut	gut	befriedigend	Versager	
I	35	21	4	6	4	2
II	37	22	9	1	5	2
III	33	16	10	4	3	3
IV	11	5	2	1	3	3
Gesamt	116	64	25	12	15	10
in Prozent		55,2	21,6	10,3	12,9	8,6

Tab. 8: Behandlungsergebnisse bei verschiedenen Schweregraden der Hypertonie mit alpha-Methyl-Dopa allein oder in Kombination mit einem Saluretikum oder Cyclazenin oder mit einem Saluretikum und Cyclazenin.

Aus den rezeptornahe gelegenen "Speichergranula" erfolgt die Freisetzung von Noradrenalin durch nervale Impulse. Der größte Teil (90 - 95%) des freigesetzten Noradrenalins gelangt nicht zur Reaktion mit den pharmakologischen Rezeptoren, sondern wird rückläufig wieder in die Speichergranula des Nerven aufgenommen.

Außer Dopa decarboxyliert die Dopa-Decarboxylase auch 5-Hydroxytryptophan, eine andere im Körper verbreitete Aminosäure, zu 5-Hydroxytryptamin (Serotonin). Um den Beweis zu führen, daß sowohl Dopa wie auch 5-Hydroxytryptophan von ein und demselben Ferment decarboxyliert werden, und um die Annahme von UDENFRIEND (20) zu widerlegen, es gäbe eine spezifische sog. 5-Hydroxytryptophan-Decarboxylase, benutzten WESTERMANN und Mitarbeiter (162) einen Hemmstoff der Dopa-Decarboxylase, den SOURKES (152) schon 1954 beschrieben und in vitro untersucht hatte, nämlich alpha-Methyl-Dopa. Im Zusammenhang mit anderen Untersuchungen wurde alpha-Methyl-Dopa von UDENFRIEND und Mitarbeitern 1959 (159) auch am Menschen angewandt, zunächst bei Karzinoid-Patienten, um die Ausscheidung von Metaboliten des 5-Hydroxytryptophans zu studieren, dann aber bei Patienten mit arterieller Hypertonie. Hierbei fanden SJOERDSMA und Mitarbeiter (118, 148, 150) die antihypertensive Wirkung des alpha-Methyl-Dopa, die mittlerweile vielfach eindrucksvoll bestätigt worden ist.

Die anfangs bestehende Vorstellung, alpha-Methyl-Dopa wirke vor allem über eine Verdrängung der Dopa-Decarboxylase blutdrucksenkend, mußte der besser begründeten Auffassung weichen, daß alpha-Methyl-Dopa das natürliche Substrat der Dopa-Decarboxylase kompetitiv verdrängt und von diesem Ferment zu dem unphysiologischen alpha-Methyl-Dopamin decarboxyliert wird. Dieses wird dann in den granulären Aminspeichern in alpha-Methyl-Noradrenalin überführt (s. Abb. a), das ebenso wie Noradrenalin, jedoch viel schwächer, vasokonstriktorisch wirkt und wahrscheinlich auch schwerer aus

den Aminspeichern auf nervalen Reiz hin freigesetzt wird. Dieses alpha-Methylnoradrenalin reagiert dann mit den Receptoren der Gefäßmuskulatur. Die durch einen nervalen Reiz erfolgende Freisetzung einer "falschen", schwach vasokonstriktorisch wirkenden Überträgersubstanz als Erklärung für die blutdrucksenkende Wirkung des alpha-Methyl-Dopa läßt sich mit klinischen Befunden gut in Einklang bringen. So konnte gezeigt werden, daß die Tageszeitlichen Blutdruckschwankungen unter alpha-Methyl-Dopa-Therapie weiter bestehen (11), die Reaktionsfähigkeit des Gefäßsystems also unter dieser antihypertensiven Therapie erhalten bleibt. Kreislaufanalytische Untersuchungen konnten zeigen, daß die Blutdrucksenkung unter alpha-Methyl-Dopa-Behandlung durch eine Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes hervorgerufen wird, wobei das Herzminuten volumen im Liegen sogar teilweise ansteigt, bei Aufrichtung auf dem Kipptisch nur geringgradig abfällt (55, 97). Der durch diese Therapie entstehende myokardiale Noradrenalin-Mangel verursacht allerdings eine Leistungsinsuffizienz des Herzens, die sich vor allem in höheren Belastungsbereichen ausdrückt (63). Die gleichzeitig mit dem Noradrenalinmangel zu beobachtenden Störungen des Myokardstoffwechsels sprechen für eine Energieverwertungsstörung mit Depolarisationshemmung der Myokardzellen. Mit diesem Mechanismus läßt sich möglicherweise die bei einem unserer mit alpha-Methyl-Dopa behandelten Patienten aufgetretene Tachycardie ohne Zeichen orthostatischer Störungen erklären, die nur durch das Absetzen des Antihypertonikums gebessert werden konnte.

Die erhaltene Reaktionsfähigkeit des Gefäßsystems und das nahezu gleichbleibende Herzminutenvolumen sind wohl für die geringe Orthostaseneigung bei alpha-Methyl-Dopa-Therapie verantwortlich. Eine Auswertung von 7834 Fällen der Weltliteratur aus einer Zusammenstellung von 10611 Fällen von HOLTMEIER (72) zeigt orthostatische Beschwerden unter alpha-Methyl-Dopa in 6,9%, unter Guanethidin in 39,2%, unter

Flüssigkeit ein. Nach Umsetzen auf Catapresan^{R} schwemmte der Patient prompt aus.

2. Spezifische Nebenwirkungen

Die 64 Hypertoniepatienten, die wir, bei einer durchschnittlichen Liegedauer von 28 Tagen, bei Aufnahme und Entlassung auf Hinweise für eine hämolytische Anämie untersuchten, zeigten in keinem Fall Anzeichen für ein derartiges Geschehen. Die verabreichte alpha-Methyl-Dopa-Dosis betrug im Mittel 550 mg pro Tag (250-1000 mg). Von 31 dieser Patienten, die wir nach halbjähriger und längerer Behandlung mit alpha-Methyl-Dopa (im Durchschnitt 590 mg pro Tag) erneut untersuchten, zeigte eine Hypertonikerin nach 10 Monate dauernder Einnahme von täglich 750 mg alpha-Methyl-Dopa einen positiven direkten und indirekten Coombs-Test. Beim indirekten Coombs-Test konnten Anti-e-Antikörper mit einem Titer 1:1 nachgewiesen werden. Diese Reaktionen blieben nach Weiterführung der alpha-Methyl-Dopa-Therapie bei Kontrollen einen Monat und vier Monate später positiv, ohne daß Zeichen für eine hämolytische Anämie aufgetreten wären.

Die übrigen oben angeführten serologischen Untersuchungen zeigten während der Hypertoniebehandlung bis auf vorübergehende leichte Harnstofferhöhungen keine erkennbaren pathologischen Veränderungen. Insbesondere sahen wir keine Verschlechterung der Leberfunktionsproben. Eine Beeinträchtigung der diabetischen Stoffwechsellage während der Behandlung mit alpha-Methyl-Dopa oder dem Diuretikum Mefrusid (Baycaron^{R}) konnte nicht beobachtet werden.

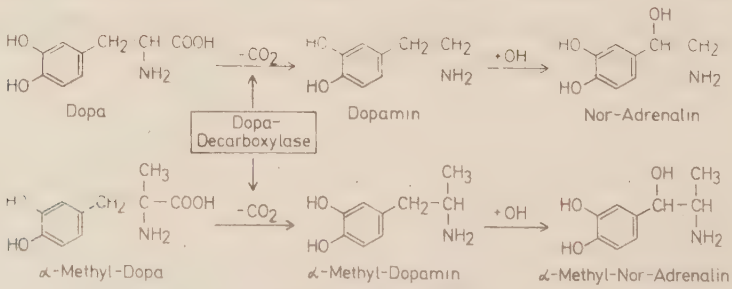
D. Diskussion

I. Charakterisierung von alpha-Methyl-Dopa, Cyclazenin und Saluretika in der Hochdrucktherapie

1. Alpha-Methyl-Dopa

Die Rolle, die das Noradrenalin bei der Blutdruckregluation, besonders der des Hypertonikers spielt, wurde weiter oben diskutiert. Ausgangspunkt dieser Überträgersubstanz an den sympathischen Nervenendigungen ist die Aminosäure Dihydroxyphenylalanin (Dopa). Die Umwandlung von Dopa zu Dopamin (Hydroxytyramin), der unmittelbaren Vorstufe des Noradrenalins, erfolgt durch die Dopa-Decarboxylase, ein im Organismus weit verbreitetes Ferment, das auch im Axoplasma der sympathischen Nerven in hoher Aktivität vorkommt und das P.HOLTZ (79) bereits 1938 bei seinen Arbeiten über die Biogenese aromatischer Amine beschrieben hat.

Das im Axoplasma der sympathischen Nerven gebildete Dopamin muß auf dem Wege eines Energie benötigenden aktiven Transportes in die von einer Membran umgebenen granulären bzw. vesikulären Gebilde der Nervenzellen eindringen, um durch die in den Granula lokalisierte Dopamin-ß-Oxydase in Noradrenalin übergeführt und als solches gespeichert zu werden. Nur im Nebennierenmark, nicht jedoch in den sympathischen Nerven, wird Noradrenalin weiter durch eine N-Methyltransferase in Adrenalin übergeführt (s. Abb. a).



Schematische Darstellung der Biosynthese von Nor-Adrenalin und α-Methyl-Nor-Adrenalin

Abb. a

Aus den rezeptornahe gelegenen "Speichergranula" erfolgt die Freisetzung von Noradrenalin durch nervale Impulse. Der größte Teil (90 - 95%) des freigesetzten Noradrenalins gelangt nicht zur Reaktion mit den pharmakologischen Rezeptoren, sondern wird rückläufig wieder in die Speichergranula des Nerven aufgenommen.

Außer Dopa decarboxyliert die Dopa-Decarboxylase auch 5-Hydroxytryptophan, eine andere im Körper verbreitete Aminosäure, zu 5-Hydroxytryptamin (Serotonin). Um den Beweis zu führen, daß sowohl Dopa wie auch 5-Hydroxytryptophan von ein und demselben Ferment decarboxyliert werden, und um die Annahme von UDENFRIEND (20) zu widerlegen, es gäbe eine spezifische sog. 5-Hydroxytryptophan-Decarboxylase, benutzten WESTERMANN und Mitarbeiter (162) einen Hemmstoff der Dopa-Decarboxylase, den SOURKES (152) schon 1954 beschrieben und in vitro untersucht hatte, nämlich alpha-Methyl-Dopa. Im Zusammenhang mit anderen Untersuchungen wurde alpha-Methyl-Dopa von UDENFRIEND und Mitarbeitern 1959 (159) auch am Menschen angewandt, zunächst bei Karzinoid-Patienten, um die Ausscheidung von Metaboliten des 5-Hydroxytryptophans zu studieren, dann aber bei Patienten mit arterieller Hypertonie. Hierbei fanden SJOERDSMA und Mitarbeiter (118, 148, 150) die antihypertensive Wirkung des alpha-Methyl-Dopa, die mittlerweile vielfach eindrucksvoll bestätigt worden ist.

Die anfangs bestehende Vorstellung, alpha-Methyl-Dopa wirke vor allem über eine Verdrängung der Dopa-Decarboxylase blutdrucksenkend, mußte der besser begründeten Auffassung weichen, daß alpha-Methyl-Dopa das natürliche Substrat der Dopa-Decarboxylase kompetitiv verdrängt und von diesem Ferment zu dem unphysiologischen alpha-Methyl-Dopamin decarboxyliert wird. Dieses wird dann in den granulären Aminspeichern in alpha-Methyl-Noradrenalin überführt (s. Abb. a), das ebenso wie Noradrenalin, jedoch viel schwächer, vasokonstriktorisch wirkt und wahrscheinlich auch schwerer aus

den Aminspeichern auf nervalen Reiz hin freigesetzt wird. Dieses alpha-Methylnoradrenalin reagiert dann mit den Receptoren der Gefäßmuskulatur. Die durch einen nervalen Reiz erfolgende Freisetzung einer "falschen", schwach vasokonstriktorisch wirkenden Überträgersubstanz als Erklärung für die blutdrucksenkende Wirkung des alpha-Methyl-Dopa läßt sich mit klinischen Befunden gut in Einklang bringen. So konnte gezeigt werden, daß die Tageszeitlichen Blutdruckschwankungen unter alpha-Methyl-Dopa-Therapie weiter bestehen (11), die Reaktionsfähigkeit des Gefäßsystems also unter dieser antihypertensiven Therapie erhalten bleibt. Kreislaufanalytische Untersuchungen konnten zeigen, daß die Blutdrucksenkung unter alpha-Methyl-Dopa-Behandlung durch eine Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes hervorgerufen wird, wobei das Herzminuten volumen im Liegen sogar teilweise ansteigt, bei Aufrichtung auf dem Kipptisch nur geringgradig abfällt (55, 97). Der durch diese Therapie entstehende myokardiale Noradrenalin-Mangel verursacht allerdings eine Leistungsinsuffizienz des Herzens, die sich vor allem in höheren Belastungsbereichen ausdrückt (63). Die gleichzeitig mit dem Noradrenalinmangel zu beobachtenden Störungen des Myokardstoffwechsels sprechen für eine Energieverwertungsstörung mit Depolarisationshemmung der Myokardzellen. Mit diesem Mechanismus läßt sich möglicherweise die bei einem unserer mit alpha-Methyl-Dopa behandelten Patienten aufgetretene Tachycardie ohne Zeichen orthostatischer Störungen erklären, die nur durch das Absetzen des Antihypertonikums gebessert werden konnte.

Die erhaltene Reaktionsfähigkeit des Gefäßsystems und das nahezu gleichbleibende Herzminutenvolumen sind wohl für die geringe Orthostaseneigung bei alpha-Methyl-Dopa-Therapie verantwortlich. Eine Auswertung von 7834 Fällen der Weltliteratur aus einer Zusammenstellung von 10611 Fällen von HOLTMEIER (72) zeigt orthostatische Beschwerden unter alpha-Methyl-Dopa in 6,9%, unter Guanethidin in 39,2%, unter

Adelphan in 13% und unter Rauwolfia-Alkaloiden immerhin noch in 5%. Eine von ARNOLD beobachtete Zunahme der Kollapsbereitschaft bei alpha-Methyl-Dopa-Therapie wird in dem gleichen Beitrag auf die verwendeten Dosen zurückgeführt. Wir fanden bei 116 mit alpha-Methyl-Dopa behandelten Patienten achtmal orthostatische Beschwerden (d.i. in 6,9%, s. Tab. 9), die sechsmal zum Absetzen der Behandlung zwangen. Wie oben ausgeführt, handelte es sich bei diesen sechs Fällen um Patienten mit nephrogenem Hypertonus bei starken pathologischen Veränderungen an den Nieren und an dem gesamten Gefäßsystem.

In der allerdings kurzen Beobachtungszeit von durchschnittlich 24,5 Tagen konnten wir auf Grund der Bestimmung harnpflichtiger Substanzen auch bei unseren Hypertonikern mit chronischen Nierenleiden und deutlicher Erhöhung von Harnstoff und Kreatinin im Serum keine Verschlechterung der Nierenfunktion unter der antihypertensiven Therapie sehen. Anstiege harnpflichtiger Substanzen beobachteten wir bei den beschriebenen Fällen mit schweren Orthostasen und neun Mal in geringem Ausmaß zu Beginn der Therapie mit alpha-Methyl-Dopa. Diese Veränderungen waren vorübergehend und müssen daher als unspezifische Begleiterscheinung der Blutdrucksenkung angesehen werden. Die günstige Wirkung von alpha-Methyl-Dopa auf die hämodynamischen Verhältnisse der Niere des Hypertonikers wird vielerseits hervorgehoben. Unter diesem Antihypertonikum nimmt die Nierendurchblutung, im Gegensatz zu Guanethidin und den Saluretika, nicht wesentlich ab (45, 119, 142). Dies trifft auch für geschädigte Nieren zu (17, 45, 142). Nach einer mittleren Behandlungsdauer von 177 Tagen fanden VORBURGER und Mitarbeiter (160) keine wesentliche Veränderung der Nierenfunktion trotz eines beträchtlichen Blutdruckabfalls.

Als Ursache für die Flüssigkeitsretention unter alpha-Methyl-Dopa-Therapie, die, wie wir dies einmal gesehen haben, nur bei herzinsuffizienten Hypertonikern entsteht, werden

kardiale und extrakardiale Einflüsse diskutiert. Als extrakardialer Faktor kommt eine verminderte Natriumausscheidung, begleitet von einer Blutvolumenzunahme, in Frage (163), möglicherweise als Folge einer Aldosteronaktivierung auf Grund der Blutdrucksenkung (75). Das infolge seiner Katecholaminverarmung in geringerem Maße belastungsfähige Herz kann die zusätzliche Volumenbelastung nicht mehr tolerieren (163). Dennoch ist die Flüssigkeitsretention keine spezifische Nebenwirkung des alpha-Methyl-Dopa. Sie tritt bei vielen Präparaten mit sympathicusdämpfender Wirkung auf, wie z.B. beim Guanethidin und Reserpin (1). Bei alpha-Methyl-Dopa-Therapie tritt die Flüssigkeitsretention in weniger als 1% der Fälle auf, bei Ganglienblockern in ca. 6% (69).

Wie oben gezeigt, sind die 5-Hydroxytryptophandecarboxylase und die Dopa-Decarboxylase identisch. Unter alpha-Methyl-Dopa-Therapie wird also auch die Serotoninsynthese gestört, wodurch das Gehirn, besonders Hypothalamus und motorisches Stammhirn, an dieser Substanz verarmen. Auf diesen Effekt wird die sedierende Wirkung von alpha-Methyl-Dopa zurückgeführt, die jedoch wesentlich weniger lange anhält, als die blutdrucksenkende Wirkung. Hierfür könnte die Hemmung der Dopa-Decarboxylase verantwortlich sein, da nach einmaliger Gabe von alpha-Methyl-Dopa am Hund die Decarboxylaseaktivität nach zwei Stunden wieder normal ist, der Serotoningehalt des Gehirns nach ca. 20 Stunden wieder seinen Ausgangswert erreicht hat (46, 62). Die Noradrenalinverarmung im Gehirn und übrigen Gewebe dauert wesentlich länger an, was für die Bildung einer "falschen Überträgersubstanz" spricht, und für die langanhaltende Blutdrucksenkung verantwortlich gemacht wird. Wir sahen nur in einem Fall eine auffällige anfängliche Müdigkeit bei der Behandlung mit alpha-Methyl-Dopa. In einem weiteren Fall zeigte sich eine fragliche Verschlechterung des psychischen Zustandes mit Suicidversuch bei einer 48-jährigen chronischen Alkoholikerin.

Obwohl die false transmitter-Hypothese einleuchtend ist und

mit vielen klinischen Befunden vereinbart werden kann, sprechen neuere Untersuchungen für andere Wirkungsmechanismen des alpha-Methyl-Dopa (s. bei 76). Einerseits gibt es Anhaltspunkte dafür, daß nicht der Ersatz von Noradrenalin durch alpha-Methyl-noradrenalin als "false transmitter" in den Aminspeichern der sympathischen Nerven das Entscheidende ist, sondern daß das im Cytoplasma der Nervenzellen gebildete alpha-Methyl-Dopamin die Receptoren der Gefäßmuskulatur besetzt. Andererseits konnte HENNING (61) durch neue Befunde die Diskussion um einen zentralen Angriffspunkt der antihypertensiven Wirkung des alpha-Methyl-Dopa wieder beleben.

Untersuchungen mit radioaktiv markiertem alpha-Methyl-Dopa-ß-^{14}C (35) an Ratten ergaben, daß die optischen Isomere ein unterschiedliches biologisches Verhalten zeigen: die l-Form ist gegenüber der d-Form biologisch bevorzugt. Sie zeigt eine bessere enterale Resorption, eine langsamere renale Ausscheidung und relativ höhere Aktivitätskonzentrationen in Muskulatur, Gehirn, Niere und Nebenniere, wobei es sich bei den Aktivitätskonzentrationen in den Organen wahrscheinlich weniger um das unveränderte alpha-Methyl-Dopa, als vielmehr um bestimmte Metabolite der Substanz handelt. Nach oraler Gabe von alpha-Methyl-Dopa-ß-^{14}C an Ratten setzt die Resorption sofort ein und ist nach 3-4 Stunden beendet. Von der l-Form werden ca. 37% resorbiert, der Rest wird über den Darm ausgeschieden. Nach intravenöser Applikation werden 95% und mehr über die Nieren ausgeschieden, wobei die biologische Halbwertszeit der optisch linksdrehenden Form 0,7 Stunden beträgt.

Beim Menschen schwankt die Resorption von alpha-Methyl-Dopa aus dem Darm individuell sehr stark (149), wodurch das Dosis-Wirkungsverhältnis von Patient zu Patient großen Schwankungen unterliegt. Nach oraler, wie intravenöser Verabreichung von alpha-Methyl-Dopa setzt die Wirkung nach 60-90

Minuten ein, erreicht ihr Maximum nach 5-8 Stunden und hält etwa 10-15 Stunden an (Übersicht bei 155). Daher ist es empfehlenswert, alle 8 Stunden eine Dosis zu verabreichen, um eine gleichmäßige Wirkung auf den Blutdruck zu erzielen (2). 6-7 Tage nach Absetzen des Medikamentes sind noch kleine Mengen im Harn nachweisbar, so daß z.B. eine Untersuchung auf Kathecholamine erst nach dieser Zeit vorgenommen werden kann (zitiert nach 2).

Eine Nebenwirkung, die dem alpha-Methyl-Dopa oder seinen Metaboliten eigen ist, stellt die Entstehung einer hämolytischen Anaemie dar. Das Commitee on Safety of Drugs wies im Januar 1966 darauf hin, daß ihr 9 Fälle von haemolytischer Anaemie nach langdauernder Behandlung mit Methyl-Dopa bekannt geworden sind (16). Durch diese Mitteilung angeregt, wurden entsprechende Beobachtungen an weiteren 9 Patienten veröffentlicht, bei denen nach Anwendung von Methyl-Dopa während eines Jahres eine haemolytische Anaemie nachgewiesen wurde, wobei u.a. auch der Coombs-Test positiv ausgefallen war (15, 18, 31, 50, 58, 139). Bei der weiteren klinischen Prüfung hat sich gezeigt, daß unter alpha-Methyl-Dopa-Behandlung der Coombs-Test positiv werden kann, ohne daß Zeichen einer hämolytischen Anaemie entstehen müssen. Alle beschriebenen Fälle einer hämolytischen Anaemie nach alpha-Methyl-Dopa-Behandlung normalisierten sich nach Absetzen des Medikamentes oder verschwanden durch gleichzeitige Corticosteroidgaben selbst bei Weiterführung der Hochdrucktherapie. Bei systematischen Untersuchungen registrierten FEIZI und WOODGATE (38) bei 50 mit alpha-Methyl-Dopa behandelten Hypertonikern in 24% einen positiven Coombs-Test, während eine gleich große Kontrollgruppe von Hypertonikern, die nicht mit alpha-Methyl-Dopa behandelt wurden, in 12% der Fälle einen positiven Coombs-Test zeigte. In Deutschland ist SPIELMANN (153) in einer größer angelegten Studie der Frage des Zusammenhangs von alpha-Methyl-Dopa-Behandlung

und positivem Coombs-Test, bzw. der Entstehung einer hämolytischen Anaemie nachgegangen. Bei 95 Patienten des eigenen Untersuchungsmaterials fand er 11 mal einen positiven direkten Coombs-Test, davon konnten in 2 Fällen in Eluat und im Serum inkomplette Auto-Antikörper vom IgG-Typ mit der Spezifität Anti-E nachgewiesen werden, wobei es sich erwiesenermaßen jedoch um sog. Pseudo-Auto-Antikörper handelte. Nach Absetzen des Antihypertonikums wurden innerhalb weniger Monate die Coombs-Teste negativ, ohne daß Corticosteroide eingesetzt wurden. Bei der Auswertung von 376 Fragebogen von mit alpha-Methyl-Dopa behandelten Patienten ergab sich im Durchschnitt in 5% der Fälle ein positiver Coombs-Test. Es zeigte sich hierbei eine deutliche Abhängigkeit von Dosishöhe und Behandlungsdauer. Von 26 Patienten, die weniger als 250 mg alpha-Methyl-Dopa pro Tag über einen Zeitraum von nicht mehr als 12 Monaten erhielten, hatte kein einziger einen positiven Coombs-Test. Der Prozentsatz an positiven Coombs-Testen stieg mit Erhöhung der Tagesdosis an alpha-Methyl-Dopa und Verlängerung der Behandlungsdauer bis auf 6,2%. In einer weiteren prospektiven Studie an 61 Patienten zeigten nur zwei Patienten nach einer Behandlungsdauer von 6 Monaten und einer Dosis von über 500 mg alpha-Methyl-Dopa pro Tag einen positiven Coombs-Test. In den gesamten von SPIELMANN erfaßten Fällen war nur eine fragliche hämolytische Anaemie enthalten. Trotz häufiger Anwendung von alpha-Methyl-Dopa in Deutschland ist bisher in nur zwei Fällen eine gesicherte autoimmunhämolytische Anaemie nach Langzeitbehandlung mit diesem Medikament beschrieben worden (104). Bei dem von uns beobachteten, oben beschriebenen Fall wurden die Coombs-Teste nach Verabreichung einer täglichen Dosis von 750 mg alpha-Methyl-Dopa erst nach 10 Monaten positiv. Trotz Fortführung dieser Therapie traten nach weiteren vier Monaten keine Zeichen einer hämolytischen Anaemie auf.

Die sehr viel größere Häufigkeit an positiven Coombs-Testen

und hämolytischen Anaemien nach alpha-Methyl-Dopa-Behandlung in England gegenüber der Frequenz dieser Nebenwirkungen in Deutschland ist mit der deutlich höheren Dosierung dieses Antihypertonikums in England zu erklären. WORLLEDGE (166) gibt das Risiko der Anaemieentstehung mit 0,1-0,2%, das der Entstehung eines positiven Coombs-Testes mit 20% nach einjähriger Behandlung mit alpha-Methyl-Dopa an. Alle Autoren weisen auf die Coinzidenz von positivem Coombs-Test und hämolytischer Anaemie mit Dauer und Dosis der alpha-Methyl-Dopa-Behandlung hin. Der Coombs-Test wird bei Verabreichung von 2 g alpha-Methyl-Dopa pro Tag dreimal häufiger positiv als bei Gabe von 1 g pro Tag (166). Da für die genannte Nebenwirkung die zweiten sechs Behandlungsmonate die gefährlichste Zeitspanne zu sein scheinen, wird empfohlen, den Coombs-Test im 7. und 12. Monat nach Therapiebeginn zu überprüfen (19, 117).

Bemerkenswert ist, daß neben der echten autoimmunhämolytischen Anaemie auch andere Krankheitsbilder, wie Erkrankungen des Urogenitaltraktes und das sog. Postkardiotomiesyndrom positive Coombs-Teste infolge Bildung echter, inkompletter Wärmeantikörper bedingen können (126). Sogar bei vier völlig gesunden Blutspendern konnte SPIELMANN (153) inkomplette Wärmeantikörper vom IgG-Typ nachweisen.

Es werden zwei Gruppen von sog. erythrocytotropen Medikamenten, die in verschieden starkem Ausmaß zu einem positiven Coombs-Test führen, unterschieden. Die Medikamente der einen Gruppe bilden echte endogene Noxen und führen zu einer medikamentös-allergischen Immunreaktion. Die im direkten Coombs-Test erfaßbaren Antikörper richten sich nicht gegen körpereigene Antigene, sondern gegen die an den Erythrocyten haftenden Pharmaka oder deren Abbauprodukte, die somit eine echte Antigenwirkung ausüben. Bei den Medikamenten dieser Gruppe handelt es sich um Arzneimittel völlig unterschiedlicher chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung:

Mephentoin, Chinin bzw. Chinidin, Stibophen, Phenacetin, Acetanilid, Phenylhydrazin, bestimmte Sulfonamide und PAS, sowie besonders die Antibiotika Penicillin, Streptomycin, Novobiacin und Cephalotin (s. bei 153).

Zur zweiten Gruppe sog. erythrocytotroper Arzneimittel gehören Medikamente, die zu einer Bildung von Wärme-Autoantikörpern führen, die sich, wie bei hämolytischen Anaemien, wie Rhesus-Antikörper verhalten, d.h. gegen ein bestimmtes Rhesusantigen, gegen Antigenkombinationen oder gegen die Rhesusmatrix gerichtet sind, jedoch keinen Zusammenhang mit dem Medikament oder einem Abbauprodukt desselben erkennen lassen. Ihre Reaktionsfähigkeit ist nicht, wie bei der ersten Gruppe, an die Anwesenheit eines Medikamentes gebunden. Vorläufig ist aus dieser Gruppe nur das alpha-Methyl-Dopa bekannt.

Für die Ausbildung eines positiven Coombs-Testes, wie auch für die Entwicklung einer hämolytischen Anaemie werden zwei Theorien diskutiert: Durch exogene Noxen werden Erythrocytenantigene, im allgemeinen Rhesussubstanzen, verändert. Gegen diese als körperfremd empfundenen Antigene werden Antikörper gebildet, die im Sinne einer Kreuzreaktion auch mit körpereigenen Antigenen reagieren. Die andere Möglichkeit besteht darin, daß der antikörperbildende Apparat durch exogene oder auch endogene Beeinflussung verändert wird, so daß einige Blutgruppensubstanzen als körperfremd empfunden werden.

Die Entstehung des positiven Coombs-Testes bei alpha-Methyl-Dopa behandelten Patienten ist unklar, jedoch haben die serologischen Befunde hierbei größere Ähnlichkeit mit denen gesunder Personen mit positivem Coombs-Test als mit denen von Patienten mit autoimmunhämolytischen Anaemien. Unklar ist ebenfalls, warum in bestimmten Fällen stark positive Coombs-Teste zu keinen manifesten Hämolysezeichen führen, andererseits bei klinisch eindeutiger autoimmunhämolytischer Anaemie

der Coombs-Test nicht positiv wird.

2. Cyclazenin

Ein neueres Medikament in der Hochdruckbehandlung stellt das Guanidinpräparat mit der internationalen Kurzbezeichnung Cyclazenin (Guanacline) dar (s. Abb. b).

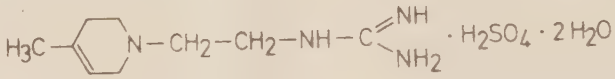


Abb. b: Cyclazenin (Guanacline).

Wie die anderen Guanidinderivate Guanethidin und Guanoxan wirkt es vor allem auf die postganglionären sympathischen Nervenfasern. Deutlicher als bei dem altbekannten Guanethidin ist bei Cyclazenin die ganglienblockierende und Antinikotinwirkung abgeschwächt zu Gunsten einer vollausgeprägten Kathecholaminverarmung in peripheren sympathischen Gewebsstrukturen (55). Wie KRONEBERG und Mitarbeiter (92) im Vergleich mit anderen blutdrucksenkenden Substanzen zeigen konnten, ist dieser Effekt für eine protrahiert einsetzende und langanhaltende hypotensive Wirkung verantwortlich und Ursache für ein günstiges Verhältnis zwischen blutdrucksenkender Wirksamkeit und Verträglichkeit. Kreislaufanalytische Untersuchungen unter Cyclazenin-Behandlung zeigten ein erhebliches Absinken des peripheren und elastischen Widerstandes bei gleichzeitigem Anstieg des Herzminutenvolumens (42, 55). Beim Aufrichten der Patienten auf dem Kipptisch kam es zu einer Minutenvolumenverminderung, die bei Cyclazenin nur in der Initialphase stärker ausgeprägt war, sich jedoch bei Guanethidin während des gesamten Beobachtungszeitraumes deutlich zeigte (55). Dieser hämodynamische Unterschied wird der relativ stark ausgeprägten Antinikotinwirkung des Guanethidins zugeschrieben, die beim Cyclazenin nur sehr gering vorhanden ist. Auf Grund der pharmakologischen und kreislaufanalytischen Ergebnisse läßt sich eine

gute therapeutische Wirksamkeit bei relativ geringen Nebenwirkungen erwarten, besonders hinsichtlich der orthostatischen Dysregulation, die bei den übrigen Guanidinderivaten noch recht deutlich ausgeprägt ist.

Es liegen einige Berichte über die Behandlung von Hypertonikern vor, die mit Cyclazenin allein vorgenommen wurde (84, 95). Bei guter systolischer und diastolischer Blutdrucksenkung scheinen die orthostatischen Kollapserscheinungen trotz der geringen Antinikotinwirkung bei der Monotherapie mit Cyclazenin deutlich ausgeprägt zu sein. KÜHNS und Mitarbeiter (95) registrierten sie bei einem Kollektiv von 72 Hypertonikern in 20%. Jedoch zwang diese Nebenwirkung nur in 5% zum Absetzen des Medikamentes. Positiv wird dabei bewertet, daß die orthostatischen Beschwerden gleich zu Beginn der Behandlung auftreten und somit jederzeit kontrollierbar waren (95). In diesem Zusammenhang soll nochmals auf die kreislaufanalytischen Untersuchungen von HARTLEB und NÖCKER (55) an cyclazeninbehandelten Patienten hingewiesen werden, die eine Verminderung des Herzminutenvolumens um 37% während der Aufrichtung des Körpers um 60 Grad nur zu Beginn der Behandlung registrierten. Während der folgenden acht Tage ergaben sich dagegen lediglich noch Werte von 19 bzw. 22%. Daher kann in der Klinik mit einer Besserung orthostatischer Kreislaufreaktionen, die zu Beginn einer Cyclazeninbehandlung auftreten, in der Folgezeit gerechnet werden.

Dennoch wird die Monotherapie mit Cyclazenin Einzelfällen vorbehalten bleiben. Auf Grund seiner ausgeprägten katecholaminverarmenden Wirkung postganglionärer sympathischer Strukturen führt es zu einer chemischen Denervierung des Gefäßsystems und wird daher vor allem bei medikamentös schwer zu beeinflussenden Hypertonieformen einzusetzen sein. Da die Behandlung der fixierten Hochdruckerkrankung mehrgleisig erfolgt, gilt für das Cyclazenin im Prinzip dieselbe Forderung wie für das Guanethidin, das nie allein, sondern

stets in Kombination mit anderen Antihypertonika verabreicht werden soll (10, 142).

Wir setzten Cyclazenin in Kombination mit alpha-Methyl-Dopa allein und zusammen mit einem Diuretikum ein. Wie oben ausgeführt, konnte durch die zusätzliche Gabe von Cyclazenin in beiden Kollektiven der diastolische Blutdruck zur Norm zurückgeführt, der systolische erheblich gesenkt werden. In der Kombination mit alpha-Methyl-Dopa allein konnte dieses in der Dosierung gering gesenkt werden, in der Kombination mit alpha-Methyl-Dopa und einem Diuretikum konnte die Menge des als Basismedikament verordneten alpha-Methyl-Dopa erheblich vermindert werden (s. Tab. 5b, c, Abb. 4 und 5). Im Vergleich zu anderen Autoren, die bei alleiniger Cyclazeninmedikation mittlere Dosierungen von 60-180 mg/Tag (84) bzw. 60-90 mg/Tag (95) einsetzen mußten, führte bei uns die zusätzliche Gabe von durchschnittlich 19 mg Caclazenin pro Tag zu dem Basismedikament alpha-Methyl-Dopa, bzw. 33 mg pro Tag zu der Kombination von alpha-Methyl-Dopa und einem Saluretikum zu dem gewünschten Erfolg. In Anbetracht der zu erwartenden Nebenwirkungen bei der Verordnung der Einzelmedikamente in höherer Dosierung hat die Reduzierung der verordneten Substanzmengen in der Kombinationsbehandlung eine große Bedeutung. Es ist daher nicht verwunderlich, daß wir bei Verwendung des Cyclazenins in Verbindung mit anderen Antihypertonika nur in drei Fällen eine deutliche Orthostaseneigung beobachtet haben. Zweimal mußte deswegen die Behandlung abgebrochen werden, wobei es sich jedoch, wie oben beschrieben, um schwere nephrogene Hypertonien bei Kimmelstiel-Wilson-Syndrom und Langzeitdiabetes handelte.

Zu denken geben Beobachtungen von BOCK und HEIMSOTH (10), die, angeregt durch Veröffentlichungen anderer Autoren (s. bei 10), über eine persistierende orthostatische Hypotonie, zum Teil in schwerster Form, bei sechs Patienten mit

primärer und sekundärer Hypertonie berichteten, die mit Cyclazenin (Guanacline) allein oder in Kombination mit anderen Antihypertonika behandelt wurden. Die Cyclazenintagesdosis lag zwischen 30 und 150 mg, die Dauer der Behandlung bis zur Manifestation der Störung betrug sieben Wochen bis 1 1/2 Jahre. Die orthostatische Hypotonie hielt nach Absetzen von Cyclazenin minimal 3 Wochen, maximal 11 Monate an. Sie war teilweise so ausgeprägt, daß die Patienten das Bett nicht verlassen konnten. Drei Fälle führten zum Tode, wobei bei zwei Patienten der Zusammenhang mit der durch Cyclazenin bedingten persistierenden Hypotonie wahrscheinlich ist. Alle sechs Patienten hatten vor der Einnahme von Cyclazenin verschiedene andere Antihypertonika, darunter alpha-Methyl-Dopa und Guanethidin, ohne größere Nebenwirkungen, vertragen. Die Autoren diskutieren eine "sympathicustoxische" Wirkung, die möglicherweise zur Zerstörung peripherer sympathischer Nervenendigungen führt, wie dies im Tierexperiment für 6-Hydroxydopamin elektronenmikroskopisch nachgewiesen werden konnte (s. bei 10).

Da eine Abnahme des Noradrenalingehaltes im Gehirn praktisch nicht auftritt, bleibt die Sedierung während der Cyclazeninbehandlung aus. Weitere mögliche Nebenerscheinungen wie Adynamie, Übelkeit oder Magen-Darmstörungen haben wir bei der Kombinationsbehandlung nicht gesehen.

Eine Cyclazenindosis von 10 mg/kg s.c. verabreicht, erzeugt bei Ratten mit Hypertonie eine langsam einsetzende Blutdrucksenkung, die ihr Maximum erst nach 24 Stunden erreicht (92). Nach einmaliger oraler Einnahme beginnt die Wirkung beim Menschen nach zwei Stunden, erreicht ihr Maximum nach etwa 24 Stunden und hält bis zu zwei Tage an (155). Auf Grund des langsamen Wirkungseintrittes kann Cyclazenin in einer Tagesdosis gegeben werden. Um die Wirkung kleinerer Dosen nicht zu überspielen und eine Kumulation zu vermeiden, darf die Dosis nur in kleinen Mengen und im Abstand von mehreren Tagen gesteigert werden.

3. Saluretika

Die Bedeutung der Elektrolyte in der Pathogenese der Hochdruckerkrankungen wurde im Vorstehenden ausführlich besprochen, und auf ihre Beeinflussung durch Diät und Saluretika hingewiesen. Die hypotensive Wirkung der Saluretika ist noch unvollständig geklärt. Sie verläuft wahrscheinlich in zwei Phasen. Zu Beginn der Behandlung kommt es infolge der gesteigerten Natriurese und Diurese zur Abnahme des extracellulären Flüssigkeitsvolumens, Plasmavolumens und Herzminutenvolumens. Im weiteren Verlauf kehren die Parameter der ersten Phase zur Norm zurück. Dennoch nimmt der periphere Widerstand aus noch unbekannten Gründen ab (25).

Die Normalisierung der Natriumausscheidung und des Plasmavolumens könnte seine Erklärung in dem "escape phenomenon" nach RELMAN und Mitarbeitern (131) finden, die zeigten, daß sich die Niere nach einiger Zeit der natriumretinierenden Wirkung des sekundären endogenen Hyperaldosteronismus entzieht, der sich auf Grund des chronischen Saluretikumabusus entwickelt hat. Das Kalium jedoch hat nicht die Möglichkeit, sich der Wirkung der Mineralocorticoide zu entziehen, so daß es zu emprindlichen Kaliumverlusten kommt. Dieser zweiten, durch den sekundären Hyperaldosteronismus bedingten Phase des Kaliumverlustes bei Saluretikumtherapie geht eine erste voraus, die durch das vermehrte Natriumangebot an die Zellen der distalen Tubuli, denen die Kaliumsekretion obliegt, bedingt ist (106). Nach siebenwöchiger Saluretikumgabe substituierten BARTORELLI und Mitarbeiter (3) den Kaliumverlust, wodurch es zur Zunahme der Natriurese kam, gefolgt von einer Verminderung des Plasmavolumens mit Blutdruckabfall. Hiermit wurde die Bedeutung des Kaliums für die blutdrucksenkende Wirkung der Saluretika betont.

Der Kaliumverlust ist eine unangenehme Nebenwirkung, besonders der chronischen Saluretikaverabreichung, wie sie bei

der Hochdrucktheraphie erfolgt. Die Natriurese normalisiert sich nach kurzer Zeit der Behandlung, die Kaliurese bleibt jedoch bestehen, wodurch die hypotensive Wirkung der Saluretika nachläßt. Daher ist es besonders in der Hypertoniebehandlung wichtig, Saluretika zur Anwendung zu bringen, die bei gleichmäßiger, kontinuierlicher Natriumausscheidung möglichst wenig Kalium dem Körper entziehen. Diesen Forderungen entspricht Mefrusid (Baycaron^{R}), das ein Derivat des 4-Chlor-3-sulfonamido-benzolsulfonamids darstellt, dessen eine Sulfonamidgruppe durch einen Tetrahydrofurfurylrest substituiert ist (s. Abb. c). Es besitzt

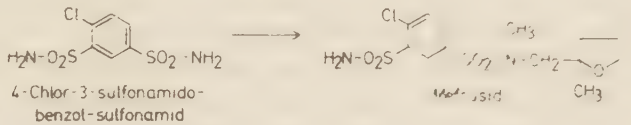


Abb. c

als sog. "Di-Sulfonyltyp" somit eine andere chemische Konstitution als die zahlreichen Thiazide, die sich vom "O-Amino-Di-Sulfonyltyp" ableiten, und unterscheidet sich ebenso vom "O-Amino-Carbonyl-Sulfonyltyp", von dem das Furosemid abstammt. Oral an Ratten in einer Dosis von 1,2 mg/kg verabreicht, ergibt sich für Mefrusid mit einer Natriumausscheidung, die das 10-fache der Kontrollen erreicht, bei nur geringer Kaliumausscheidung ein relativ hoher Na^+/K^+-Quotient von 6,5 (91). Nach einmaliger intravenöser Gabe von 1,2 mg/kg an Ratten eliminiert Mefrusid fast doppelt soviel Na^+ als Furosemid und Benzthiazid. In jedem Zeitabschnitt des Wirkungsablaufes ist der Na^+/K^+-Quotient von Benzthiazid kleiner als von Mefrusid. Mefrusid schränkt weder im Tierversuch, noch beim Menschen die Insulin- und PAH-Clearance ein, letztere wird sogar erhöht (91, 113).

Der Metabolismus von Mefrusid ist weitgehend aufgeklärt (91). Bilanzversucht mit ^{14}C-markierter Substanz haben ergeben, daß die Verbindung bei der Ratte enteral annähernd zu 100%

resorbiert wird, daß ein Drittel der verabfolgten Radioaktivität vorwiegend über die Galle mit dem Kot und zwei Drittel über die Niere im Harn eliminiert werden. Bei der Prüfung der Metaboliten auf ihre diuretische Wirkung zeigte sich, daß ein zu 30% über die Niere ausgeschiedenes Lacton, intravenös gegeben, ebenso wirksam ist, wie das Mefrusid selbst. Schwächer wirkt der Metabolit allerdings bei oraler Verabreichung, was wahrscheinlich mit seiner schlechten enteralen Resorption oder einer pH-abhängigen Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen Lacton- und Carbonsäureform zusammenhängt. Da die klinische Anwendung im wesentlichen oral erfolgt, kommt nicht der die diuretische Wirkung tragende Metabolit, sondern das enteral gut resorbierbare Mefrusid selbst zum Einsatz. Die langanhaltende Wirkung des Diuretikums kommt dadurch zustande, daß es sehr schnell zum aktiven Metaboliten umgewandelt wird, der seinerseits langsamer aus dem Blut verschwindet, als er entsteht. Die Messung der Ausscheidungsgeschwindigkeit von ^{14}C-markiertem Mefrusid beim Menschen läßt in Analogie zu den Tierversuchen eine 24-stündige Wirkung des Diuretikums erwarten (91). Nach klinischen Beobachtungen wird die maximale diuretische Wirkung zwischen der 6. und 12. Stunde nach oraler Gabe erreicht und ist nach 24 Stunden noch nicht abgeklungen (85).

Die blutdrucksenkende Wirkung von Mefrusid ist erwiesen (91, 96, 113). Wie oben ausgeführt, setzten wir es in Kombination mit alpha-Methyl-Dopa und Cyclazenin ein, wobei die Zugabe des Diuretikums zu den in der ersten Phase allein eingesetzten Antihypertonika eine erneute deutliche Blutdrucksenkung bewirkte (s. Tab. 5a, c). In dem allerdings verhältnismäßig kurzen Behandlungszeitraum von durchschnittlich 22,1 bzw. 10,8 Tagen konnten Mefrusid-abhängige Nebenwirkungen nicht beobachtet werden. Trotz des günstigen Na^+/K^+-Quotienten sind dennoch bei langfristiger Behandlung mit Mefrusid, wie bei allen Diuretika, Kaliummangel-

zustände nicht auszuschließen. Diese machen sich bei gleichzeitiger Digitalistherapie, wie sie beim Hypertoniker häufig durchgeführt werden muß, besonders schwerwiegend bemerkbar. Eine Gefahr bilden hier vor allem die Präparate, die Diuretika mit Kalium kombinieren, da der Kaliumgehalt dieser Medikamente bei weitem nicht ausreicht, um den normalerweise auftretenden Kaliumverlust zu substituieren, der Arzt sich andererseits in der trügerischen Sicherheit wiegt, den Kaliummangel ausgeglichen zu haben. Weder der Serum-Kalium-Spiegel, noch das EKG können genügend genau Auskunft über den intrazellulären Kaliummangel geben. Die Diskrepanz zwischen dem aktuellen Bestand an Serum-Kalium und intrazellulärem Kalium konnte mit Hilfe des Kaliumdefizittestes aufgedeckt werden (93). Während einer Saluretikum-Dauertherapie sollten wenigstens täglich 40 mäqu. K^+ (= ca. 1,5 g K^+) gegeben werden (69). Das in vielen Kombinationspräparaten zur Substitution verwendete KCl scheint insofern ungeeignet, als mehrere Autoren (s. bei 69) unter dieser Behandlung Dünndarmulcerationen, -blutungen, -stenosen und -perforationen beobachtet haben. Besser verträglich soll die Citro-Verbindung des Kaliums sein, da Citronensäure als physiologisches Anion und Abbauprodukt täglich in großen Mengen im Citronensäurecyclus auftritt.

Die Langzeitbehandlung mit Diuretika wird besonders durch ihren diabetogenen Effekt schwer belastet, der sich auf das Neuauftreten von Glukosetoleranzstörungen und Verschlechterung der Stoffwechsellage latenter und manifester Diabetiker erstreckt. Nach einer Zusammenstellung systematischer Untersuchungen kann man während einer Diuretikabehandlung bei Stoffwechselgesunden in 8,66%, bei latenten Diabetikern in 61,1% und bei manifesten Diabetikern in 45,85% eine negative Beeinflussung der Glukosetoleranz erwarten (56). Diese Nebenwirkung ist offensichtlich allen Diuretika auf Sulfonamidbasis eigen. Ihre Reversibilität wird unterschiedlich beurteilt. Möglicherweise steht diese Stoffwechselstörung mit

den Kaliumverlusten bei Saluretikatherapie in Zusammenhang. Die Glukosetoleranzstörung beim Conn-Syndrom und bei der renovasculären Hypokaliaemischen Hypertension kann durch Ausgleich der Elektrolytstörungen mittels Aldosteron-Antagonisten rückgängig gemacht werden. Andere Autoren finden keinen Zusammenhang zwischen der Abnahme des Serumkaliums und einer Verschlechterung der Glukosetoleranz (110). Zur Diskussion steht ein spezieller sog. Thiazid-Diabetes, dessen Existenz durch Untersuchungen von Mennert und Mitarb. (110) wieder aktuell wurde. Diese Autoren diskutieren einen relativen oder absoluten Thiaminmangel mit den entsprechenden nachteiligen Konsequenzen für den Kohlehydratstoffwechsel, nachdem sie eine kompetitive Verdrängung des Thiamins, dem Co-Ferment der Pyruvat- und alpha-Ketoglutarat-Decarboxylase durch Thiazidderivate nachweisen konnten. Die gleichen Untersucher konnten nach Verabreichung von Mefrusid weder im akuten Versuch, noch nach Langzeitbehandlung von Diabetikern, im Gegensatz zu Chlorthalidon und Thiazidderivaten, eine signifikante Verschlechterung der Glukosetoleranz registrieren. Obwohl Mefrusid wesentlich länger diuretisch wirkt als Furosemid, die von den Autoren als nachteiliger Faktor mitdiskutierte Dauerwirkung auf den intermediären Stoffwechsel wie bei den Thiaziddiuretika also besteht, nehmen sie an, daß Mefrusid einen ähnlich geringfügigen nachteiligen Effekt auf den Kohlenhydratstoffwechsel ausübt, wie Furosemid. Auch wir konnten bei unseren diabetischen Hypertonikern diesbezüglich keinen negativen Einfluß während der Mefrusidbehandlung beobachten.

Qualitativ weniger stark ins Gewicht fallend als die diabetogene Wirkung der Saluretika ist die immer zu findende Erhöhung der Harnsäurekonzentration im Serum. In seltenen Fällen kann durch diese Medikation ein Gichtanfall ausgelöst werden (Übersicht bei 56).

4. Stellung von alpha-Methyl-Dopa, Cyclazenin und Saluretika in der heutigen Hochdrucktherapie

Auf Grund der genannten Nebenwirkungen, vor allem der möglichen Entstehung eines Diabetes mellitus einerseits, andererseits als Folge der Entwicklung hochwirksamer Antihypertonika mit wenig unerwünschten Nebeneffekten, sind die meisten Autoren davon abgekommen, Saluretika als Basistherapeutikum in der Hochdrucktherapie zu verwenden. Wie HOLTMEIER und HEILMEYER (69) an Hand einer Auswertung von 7834 Fällen aus einer Zusammenstellung von 10611 behandelten Hypertonikern der Weltliteratur eindrucksvoll zeigen konnten, erreicht alpha-Methyl-Dopa neben Guanethidin und den Guanylderivaten mit bis zu 70% die höchste Erfolgsquote, die heute in der Hochdruckbehandlung möglich ist und stellt darüber hinaus mit Abstand das Antihypertonikum mit den geringsten Nebenwirkungen dar, das diesbezüglich nur noch von den diätetischen Maßnahmen übertroffen wird (69). Daher steht alpha-Methyl-Dopa heute an erster Stelle der Hypertoniebehandlung (33).

Welches Medikament die zweite Stelle einnehmen soll, ist umstritten. HEILMEYER und HOLTMEIER (33) geben dem in Wirkung und Nebenwirkung gegenüber dem Guanethidin verbesserten postganglionären Sympathicushemmer Cyclazenin den Vorzug, stimmen jedoch der Meinung von H.E.BOCK zu, daß sich die Nebenwirkungen bei Saluretikatherapie dann vermindern lassen, wenn eine Dosisreduzierung und intermittierende Verabreichung des Medikamentes bei gleichzeitiger Verordnung einer kochsalzarmen Kost vorgenommen wird. In diesem Zusammenhang soll darauf hingewiesen werden, daß der antihypertensive Effekt der Saluretika nicht mit ihrem diuretischen Effekt identisch ist, daß sie also eine gute antihypertensive Wirkung schon in Dosisbereichen entfalten, die noch nicht zu einer meßbaren Diurese führen müssen (81). Weiterhin verkleinern offenbar Saluretika, die nicht der

Thiazidreihe angehören und einen hohen Na^+/K^+-Quotienten besitzen, die Nebenwirkungsquote. Die Beobachtung einer persistierenden orthostatischen Hypotonie nach Cyclazenin-behandlung (10) bestärken K.D. BOCK und Mitarb. in ihrer Auffassung, postganglionäre Sympathicushemmer nur an dritter Stelle in Kombination mit Reserpin, alpha-Methyl-Dopa oder Dichlorphenylaminoimidazolin und einem Saluretikum zu verordnen.

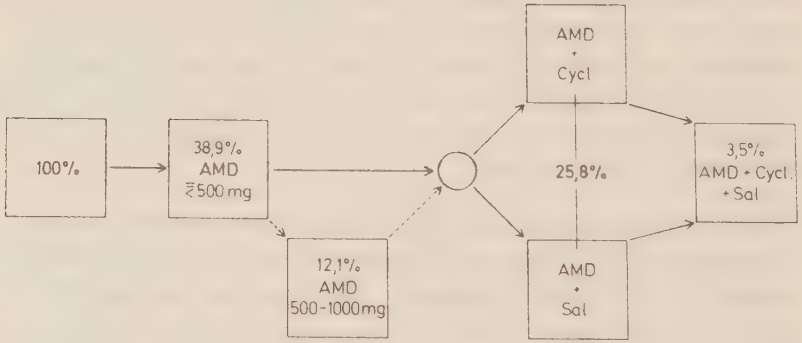
II. Therapievorschläge

Als Ergebnis des Literaturstudiums und der Auswertung der eigenen Befunde wurden Therapievorschläge für die medikamentöse Behandlung von Hochdruckkranken erarbeitet. Hierbei kann es sich nicht um wesentlich neue Erkenntnisse handeln. Es werden vielmehr bekannte Grundsätze der Hypertoniethérapie in den Vordergrund gestellt, neuere Erkenntnisse bestätigt, und auf Grund der eigenen Untersuchungsergebnisse Dosierungshinweise gegeben.

Jede Einstellung eines Hochdruckkranken hat individuell zu erfolgen. Wie im Vorstehenden gezeigt werden konnte, ist der erhöhte Blutdruck bei dem Schweregrad I in zahlreichen Fällen recht therapieresistent, wogegen sich die definitionsgemäß schwereren Formen häufig mit relativ kleinen Medikamentendosen gut beeinflussen lassen. Bekannt ist zudem die Forderung nach mehrgleisiger Behandlung des pathologisch erhöhten Blutdruckes, um einerseits bei optimaler Blutdrucksenkung momentane Unverträglichkeitserscheinungen zu vermeiden, andererseits angesichts des langen Behandlungszeitraumes durch Reduzierung der Einzeldosen Organschädigungen zu umgehen. An neueren Erkenntnissen in der Hochdruckbehandlung sei die Rolle des alpha-Methyl-Dopa als Basistherapeutikum unterstrichen, das zu Recht die Saluretika von dieser Position verdrängt hat.

Von 116 Patienten wurden 69 Hypertoniker verschiedenen Schweregrades, d.i. 59,5% mit alpha-Methyl-Dopa allein behandelt, davon 55, d.i. 79,7% mit sehr gutem und gutem Ergebnis (Tab. 3). Versucht man, eine Dosis-Wirkungs-Beziehung aufzustellen, so wird aus Abb. 7 und Tab. 11 und 10a ersichtlich, daß mit einer alpha-Methyl-Dopa Dosis bis 500 mg 38,9% des Gesamtkollektivs erfolgreich, d.h. mit sehr gutem und gutem Ergebnis, behandelt worden sind, wobei ein großer Anteil die schweren Hypertonieformen bildeten (Tab. 10a). Die Erfolgquote innerhalb dieser Gruppe betrug 89,1% (Tab. 11). Bei Erhöhung der alpha-

Methyl-Dopa-Dosis über 500 mg wird der Erfolgszuwachs mit 12,1% des Gesamtkollektivs naturgemäß kleiner, bleibt jedoch um die Hälfte hinter demjenigen der Behandlungsgruppen zurück, in denen alpha-Methyl-Dopa mit Cyclazenin oder einem Saluretikum kombiniert worden war (Tab. 11, Abb. 7). Die Quote mit unbefriedigenden Ergebnissen war in dem Kollektiv, das mit der Monotherapie von mehr als 500 mg alpha-Methyl-Dopa behandelt worden war, mit 39% zudem deutlich höher als diejenige von 23% bei der Kombinationsbehandlung (Tab. 11 und 10b). Kann mit 500 mg alpha-Methyl-Dopa die gewünschte Blutdrucksenkung nicht erreicht werden, so ist nach diesen Ergebnissen eine Kombinationsbehandlung mit Cyclazenin oder einem Saluretikum erfolgversprechender, als die alleinige Erhöhung der alpha-Methyl-Dopa-Dosis. Der Vorteil der Reduzierung der Einzeldosen innerhalb einer Kombinationsbehandlung gegenüber der Monotherapie wird bei der alpha-Methyl-Dopa-Behandlung vor allem dadurch ersichtlich, daß eine enge Korrelation zwischen Dauer und Höhe der alpha-Methyl-Dopa-Medikation und der Häufigkeit des positiven Coombs-Testes



Mogliches Therapieschema zur Hochdruckbehandlung mit Angabe des zu erwartenden sehr guten und guten Behandlungsergebnisses bei einem behandelten Gesamtkollektiv von 116 Hochdruckpatienten (= 100%)

Abb. 7
(Leg. s. Tab. 11)

Schweregrad	I				II			
n	25				28			
Behandlungserfolg	1	2	3	4	1	2	3	4
≦500mg AMD (Dm:383 mg)	+++++ +++++ +++	++	+++		+++++ +++++ +	++++		+
AMD + Sal. (Dm:505mg AMD)	+++	+		+•	+++++ +++	+++		
AMD + Cycl. (Dm:750mg)(Dm:25mg)				+				
AMD + Sal. + Cycl. (Dm:750mg)(Dm:38mg)			+					+

Tab. 10a: Einsatz der Kombinationstherapie, nachdem die Monotherapie mit AMD spätestens bei 500 mg keinen ausreichenden Erfolg zeigte (n = 78). (1.Teil)
Leg.: s. Tab. 9; Dm = mittlere Dosis.
Behandlungserfolg: 1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = befriedigend, 4 = Versager.
• Hypertonie bei Hyperthyreose.

Schweregrad	III				IV			
n	18				7			
Behandlungserfolg	1	2	3	4	1	2	3	4
≦500mg AMD (Dm:383 mg)	+++++ ++	+++		+		+		
AMD + Sal. (Dm: 505 mg AMD)	++	++	++		++			+
AMD + Cycl. (Dm:750mg)(Dm:25mg)	+					+		
AMD + Sal. + Cycl (Dm:750mg)(Dm:38mg)					+			+

Tab. 10a: Einsatz der Kombinationstherapie, nachdem die Monotherapie mit AMD spätestens bei 500 mg keinen ausreichenden Erfolg zeigte (n = 78). (2.Teil)
Leg.: s. Tab. 9; Dm = mittlere Dosis.
Behandlungserfolg: 1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = befriedigend, 4 = Versager

Schweregrad	I				II			
n	10				9			
Behandlungserfolg	1	2	3	4	1	2	3	4
≷750mg AMD (Dm: 772mg)	+++	+	++	+	++	++	+	++
≷750mg AMD + Sal. (Dm:1000 mg)	+			+				+
≷750mg AMD + Cycl. (Dm:850mg) (Dm:18mg)	+							
≷750mg AMD+Sal+Cycl (Dm:625mg) (Dm:34mg)					+			

Tab. 10b: Monotherapie mit AMD in einer Dosierung von 750 mg und mehr. Kombination mit weiteren blutdrucksenkenden Medikamenten (Cyclazenin, Saluretikum) erst nach ungenügendem Erfolg der Monotherapie. (n = 38)
(1.Teil) Leg.: s. Tab. 10a

Schweregrad	III				IV			
n	15				4			
Behandlungserfolg	1	2	3	4	1	2	3	4
≧ 750mg AMD (Dm: 772mg)	++	++	+	+	++		+	
≧750mg AMD + Sal. (Dm:1000 mg)	+			+				+*
≧750mg AMD + Cycl. (Dm:850mg) (Dm:18mg)	++	++						
≧750mg AMD+Sal+Cycl (Dm:625mg)(Dm:34mg)	+	+	+					

Tab. 10b: (2.Teil) Monotherapie mit AMD in einer Dosierung von 750 mg und mehr. Kombination mit weiteren blutdrucksenkenden Medikamenten (Cyclazenin, Saluretikum) erst nach ungenügendem Erfolg der Monotherapie. (n = 38)
Leg.: s. Tab. 10a.
* maligne Hypertonie.

und der hämolytischen Anaemie besteht. Da WORLLEDGE (166, s.o.) zeigen konnte, daß der Coombs-Test bei Verabreichung von 2000 mg alpha-Methyl-Dopa pro Tag dreimal häufiger positiv wird, als bei Gabe von 1000 mg pro Tag, wurde im Rahmen dieser Studie darauf geachtet, daß eine Dosis von 1000 mg alpha-Methyl-Dopa pro Tag nur selten überschritten wurde.

Medikation	AMD ≤ 500 mg	AMD 500-1000 mg	AMD+Cycl. / AMD+Sal	AMD+Cycl.+Sal.
Erfolgsquote im Gesamtkollektiv von 116 Patienten	38,9% (41 Patienten)	12,1% (14 Patienten)	25,8% (30 Patienten)	3,5% (4 Patienten)
Erfolgsquote im Einzelkollektiv	89,1% (41 von 46 Patienten)	61,0% (14 von 23 Patienten)	77,0% (30 von 39 Patienten)	50,0% (4 von 8 Patienten)

AMD = α-Methyl-Dopa
Cycl. = Cyclazenin
Sal. = Saluretikum

Tab. 11

Führte die Kombination von alpha-Methyl-Dopa mit Cyclazenin oder einem Saluretikum nicht zum Ziel, so konnte mit der Kombination der drei Wirkstoffe noch in 50% ein sehr gutes bzw. gutes Ergebnis erzielt werden, wobei die tägliche alpha-Methyl-Dopa-Dosis 1000 mg im Durchschnitt nicht erreichte (Tab. 11).

E. Zusammenfassung

Nachdem an Hand einer Literaturübersicht die Forderung nach konsequenter Behandlung der Hypertonie jeden Schweregrades begründet wurde, werden die Ergebnisse einer eigenen Studie an 116 Hypertonikern dargestellt.

In verschiedenen Kollektiven wurden die Patienten entweder mit alpha-Methyl-Dopa allein oder in Kombination mit einem Diuretikum, meist Mefrusid, oder mit Cyclazenin oder in Kombination mit einem Diuretikum und Cyclazenin behandelt. In allen Kollektiven konnte der für den Schweregrad der Hypertonie entscheidende diastolische Blutdruck im Mittel in den Normbereich gesenkt werden.

Bei 64 Hypertonikern, die eingleisig mit alpha-Methyl-Dopa behandelt wurden, konnte in 79,7% ein sehr gutes und gutes Behandlungsergebnis erzielt werden, wobei die Therapie in nur 4,4% wegen unerwünschter Nebenwirkungen abgebrochen werden mußte. Diese Zahlen entsprechen den Ergebnissen einer großen Studie von HOLTMEIER und HEILMEYER (69). Im Gesamtkollektiv der mit der Monotherapie von alpha-Methyl-Dopa und mit der Kombinationstherapie von alpha-Methyl-Dopa, Saluretikum und Cyclazenin behandelten Hypertonikern war das Behandlungsergebnis in 76,8% sehr gut und gut, in 8,6% mußte die Medikation wegen unerwünschter Nebenwirkungen abgesetzt werden.

Es konnte gezeigt werden, daß die Vorteile in der mehrgleisigen Hypertoniebehandlung nicht nur in der teils deutlichen Verminderung der Einzeldosen liegen, wodurch die Nebenwirkungsrate sinkt, sondern gegenüber der hochdosierten Monotherapie ein hundert Prozent höherer Erfolgszuwachs der Therapie zu erwarten ist. Die Zugabe eines Saluretikums oder des Cyclazenins zu der Monotherapie von alpha-Methyl-Dopa erbrachte jeweils eine weitere signifikante Blutdrucksenkung.

Wie HOLTMEIER und HEILMEYER an Hand der Auswertung von 7834 Fällen aus 10611 Fällen der Weltliteratur zeigen konnten (69), stellt alpha-Methyl-Dopa z.Zt. das optimale Antihypertonikum dar, da es, vergleichbar dem Guanethidin, in ca. 70% den Blutdruck erfolgreich senkt, andererseits qualitativ weniger Nebenwirkungen zeigt, als sie bei der Behandlung des Hochdrucks mit kochsalzarmer Diät und intermittierender Gabe von Diuretika auftreten. Alpha-Methyl-Dopa hat sich daher als Basistherapeutikum in der Behandlung der mittelschweren und schweren Hypertonieformen bewährt. Die zahlreichen Nebenwirkungen bei der Langzeitbehandlung mit Saluretika haben diese in der kombinierten Hochdruckbehandlung auf den zweiten Platz verwiesen. Die Monotherapie mit Saluretika bei leichteren Hochdruckformen kann nicht mehr gerechtfertigt werden. Ebenso sind Guanylderivate nur in Verbindung mit anderen Antihypertensiva einzusetzen.

Das Auftreten der stets reversiblen Nebenwirkungen eines positiven Coombs-Testes, sowie einer hämolytischen Anaemie während der Therapie mit alpha-Methyl-Dopa ist dosis- und zeitabhängig. Die kritische Höhe der alpha-Methyl-Dopa-Dosis scheint bei 1000 mg/Tag zu liegen (166). Daher wurde mittels der Kombinationsbehandlung vermieden, diese Grenze zu überschreiten. Von den 64 Hypertonikern, die teilweise bis zu einem Jahr auf Hinweise für eine hämolytische Anaemie untersucht wurden, zeigte nur eine Hochdruckpatientin nach zehn Monate dauernder Einnahme von täglich 750 mg alpha-Methyl-Dopa einen positiven indirekten Coombs-Test ohne Blutbildveränderungen.

F. Literaturverzeichnis

1) Arnold, O.H.: Diskussion III. Hochdruckforschung, II. Symposion in Freiburg i.Br. am 18./19. Juli 1964, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1965), S. 396.

2) Arnold, o.H.: Der heutige Stand der medikamentösen Hochdrucktherapie. Münch. Med. Wschr. 44 (1964), 1969.

3) Bartorelli, C., Gargano, N. und Leonetti, G.: Potassium loss and potassium replacement during long-term treatment in hypertension. Antihypertensive Therapy. Principles and Practice. An Internat. Symp., ed.F.Gross, p. 422, Berlin/Heidelberg/New York: Springer 1966.

4) Bechgaard, P.: Der Spontanverlauf der benignen Hypertonie. Essentielle Hypertonie. Ein internationales Symposion. Hrsg. von Bock K.D. und Cottier, P., Heidelberg/Berlin/Göttingen, p. 219, Springer 1960.

5) Bechgaard, P., Kopp, H. und Nielsen, J.: 1000 hypertensive patients followed from 16-22 years. Acta med. scand. 154 (1956), 175-184.

6) Berger, F.M., Douglas, J.F., Kletzkin, M., Ludwig, B.J. und Margolin, S.: The parmacological properties of 2-methyl-2-sec-butyl-1,3-propanediol dicarbamate (Mebutamate, W-583), a new centrally acting blood pressure lowering agent. J. Pharmacol. Exp. Ther. 134 (1961) 356.

7) Bernsmeier, A.: Therapie der frischen Apoplexie. Ärztl. Praxis 19 (1967), 351.

8) Bilecki, G.: Hypertonie. Gustav Fischer, Stuttgart 1958.

9) Bock, K.D.: Ätiologie und Pathogenese des Hochdrucks. Der Internist, Jg.9, Heft 3 (1968), 86.

10) Bock, K.D. und Heimsoth, V.: Persistierende orthostatische Hypotonie nach Behandlung mit Guanacline. Dtsch. Med. Wschr., 6 (1969), 265.

11) Bock, K.D. und Kreuzenbeck, W.: Über die Tagesschwankungen des arteriellen Hochdrucks. Hochdruckforschung, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1965), 72.

12) Body Build and Blood Pressure Study, Soc. of Actuaries, Chicago 1959.

13) Bøe, J., Humerfelt, S. und Wedervang, F.: The blood pressure in a population; blood pressure readings and height and weight determinations in the adult population of the city of Bergen. Acta mes. scand., 157 (1957), 1.

14) Bohnekamp, H., Klepzig, H.: Lehrbuch der speziellen Pathologischen Physiologie, 10. Auflage, hrsg. von Heilmeyer, L., Fischer, Stuttgart 1960.

15) Brandt, N.J. et al.: Methyldopa and haemolytic anaemia. The Lancet 7440 (1966/I), 771.

16) Cahal, D.A.: Methyldopa and haemolytic anaemia. Brit. Med. J. 5481 (1966/I), 237.

17) Cannon, P.J., Whitlock, R.T. Morris, R.C., Anger, M. und Laragh, J.H.: Effect of Alpha-Methyl-Dopa in Severe and Malignant Hypertension. J.Amer.Med.Ass. 179 (1962),673.

18) Carstaires, K.C. et al.: Methyldopa and haemolytic anaemia. The Lancet 7430 (1966/I), 201.

19) Carstaires, K.C. et al.: Incidence of a positive direct Coombs test in patients on alpha-methyldopa. The Lancet 7455 (1966/II), 133.

20) Clark, C.T., Wiessbach, H. und Udenfriend, S.: 5-Hydroxytryptophan Decarboxylase; Preparation and Properties. J. Biol. Chem. 210 (1954), 139.

21) Comstock, G.W.: An Epidemiologic Study of Blood pressure levels in a biracial Community in the Southern United States. Amer. J. Hyg. 65 (1957), 271.

22) Conn, J.W.: Plasma Renin Activity in Primary Aldosteronism. Importance in Differential Diagnosis and in Research of Essential Hypertension. J. Amer. med. Ass. 190 (1964), 222.

23) Conn, J.W., Cohen, E.L., Rovner, D.R. und Nesbit, R.M.: Normokalemic Primary Aldosteronism. A Detectable Cause of Curable "Essential" Hypertension. J. Amer. med. Ass. 193 (1965), 200.

24) Corcoran, A.C. und Page, I.H.: Symposium on diseases of kidney: kidney in hypertension. Med. Clin. N. Amer. 39 (1955), 1027.

25) Cottier, P. und Robert, N.F.: Die Langzeitbehandlung der Hypertonie. Der Internist, 9. Jg.,Heft 3 (1968), 119.

26) McCubbin, J.W., Green, J.M. und Page, I.H.: Baroceptor function in chronic renal Hypertension. Circulat. Res. 4 (1956), 205.

27) Dahl, L.: Der mögliche Einfluß der Salzzufuhr auf die Entwicklung der essentiellen Hypertonie. Essentielle Hypertonie. Ein internationales Symp. Hrsg. von K.D. Bock und P. Cottier, Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1960, p. 61.

28) Dahl, L.K., Heine, M. und Tassinari, L.: Effects of chronic excess salt ingestion. Evidence that genetic factors play an important role in susceptibility to experimental hypertension. J. exp. Med. 115 (1962), 1173.

29) Dahl, L.K., Lax, L.C., Young, C.R., Schackow, E. und Knudsen, K.D.: Failure to confirm a prolongation of the biological half-life of ^{22}Na in hypertensive patients. Circulat. Res. 19 (1966), 750.

30) Dahl, L.K. und Schackow, E.: Effects of Chronic Excess Salt Ingestion: Hypertension in the Rat. Canad. med. Ass. J. 90 (1964), 155.

31) Darnborough, J.: Methyldopa and haemolytic Anaemia. The Lancet 7431 (1966/I), 262.

32) Deming, Q.B.: Hypertension and vascular disease. Experimental atherosclerosis and hypertension. Antihypertensive Therapy. An internat. Symp., ed. F.Gross, p. 111. Berlin/Heidelberg/New York: Springer 1966.

33) Diskussion III in 1, S. 368.

34) Douglas, B.H., Carrier jr., O. und Garrett, L.: Electrolyte changes in aortas of hypertensive pregnant and nonpregnant animals. Amer. J. Obstet. Gynec. 97 (1967), 1092.

35) Duhm, B., Maul, W., Medenwald, M., Patschke, K., Wegner, A.: Zur Resorption, Ausscheidung und Verteilung von alpha-methyldopa-beta-^{14}C. in: 1, S. 41.

36) Dustan, H.P., Meaney, T.F. und Page, I.H.: Conservative treatment of renovascular hypertension. Antihypertensive therapy (principles and practice). An Internat. Symp. Ed. by F. Gross, p. 544. Berlin/Heidelberg/New York: Springer 1966.

37) Dustan, H.P., Page, I.H., Pontasse, E.F. und Wilson, L.: An evaluation of treatment of hypertension associated with occlusive renal arterial disease. Circulation 27 (1963), 1018.

38) Feizi, T. und Woodgate, D.: The direct antiglobulin (Coombs') test in hypertensive patients. Vox Sang. (Basel) 12 (1967), 273.

39) Folkow, B., Grimby, G. und Thulesius, O.: Adaptive structural changes of the vascular walls in hypertension and their relation to the control of the peripheral resistance. Acta physiol. scand. 44 (1958), 255.

40) Folkow, B., Öberg, B.: The effect of functionally induced changes of wall/lumen ratio on the vasoconstrictor response to standard amounts of vasoactive agents. Acta physiol. scand. 47 (1959), 131.

41) Freis, E.D.: Antihypertensive agents I. New Engl. J. Med. 266 (1962), 507.

42) Gebhardt, W., Reindell, H. und Büchner, Ch.: Vergleichende kreislaufanalytische Untersuchungen bei verschiedenen Antihypertonika. in 1, S. 216.

42a) Gessler, U.: in 1, S. 190.

43) Gifford, R.W., Kwale, W.F., Maher, F.T., Roth, G.M. und Priestley, J.T.: Clinical Experience with Pheochromocytoma: A Review of 71 Cases. Hypertension. Recent advances. The second Hahnemann symposium on hypertensive disease. Hrsg. von A.N. Brest und J.H.Moyer. Lea & Febiger, Philadelphia 1961, p. 586.

44) Gill, G.: Aldosterone. Ed. by E.E. Boulien and P. Robel, p. 462. Oxford: Blackwell Sci. Publ. 1964.

45) Götze, H.: Verhalten der Nierenfunktion unter alpha-methyldopa bei verschiedenen Hypertonieformen. in 1, S. 229.

46) Goldberg, L.I., Dacosta, F.M. und Ozaki, M.: Actions of the decarboxylase inhibitor alpha-methyl-3,4-dihydroxyphenylalanine in the dog. Nature 188 (1960), 502.

47) Goldblatt, H., Lynch, J., Hanzel, R.T. und Summerville W.W.: Studies on experimental hypertension production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J. Exp. Med. 59 (1934), 347.

48) Gross, F.: Aldosteron und Hochdruck (experimentelle Befunde) 9. Sympos. der Dtsch. Ges. f. Endokrinologie, hrsg. von H. Nowakowski. Berlin/Göttingen/ Heidelberg, Springer 1963, S. 1.

49) Gross, F., Schmidt, H.: Natrium- und Kaliumgehalt von Plasma und Geweben beim Cortexon-Hochdruck. Naunyn Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 233 (1958), 311.

50) Hamilton, M. et al.: Methyldopa and haemolytic anaemia. The Lancet 7436 (1966/I), 549.

51) Hamilton, M., Pickering, G.W., Roberts, J.A.F. u. Sowry, G.S.C.: Aetiology of essential hypertension: arterial pressure in general population. Clin. Sci. 13 (1954), 11.

52) Hamilton, M., Thompson, E.N. und Wismiewski, T.K.M.: The role of blood pressure control in preventing complications of hypertension. Lancet 1 (1964), 235.

53) Hany, A., Schaub, F. und Nager, F.: Die Prognose der behandelten malignen Hypertonie. Dtsch. med. Wschr. 1 (1965), 18.

54) Harington, M., Kincaid-Smith, P. u. McMichael, J.: Results of treatment in malignant hypertension: a seven year experience in 94 cases. Brit. med. J. 11 (1959), 969.

55) Hartleb, O. und Nöcker, J.: Wirkungsvergleich verschiedener Hochdruckmittel durch physikalische Kreislaufanalysen. in 1., S. 224.

56) Hartmann, F. und Heimsoth, V.: Disturbances in carbohydrate and uric-acid metabolism during diuretic treatment. Antihypertensive Therapy. Internat. Symp., ed. F. Gross p. 436, Berlin/Heidelberg/New York. Springer 1966.

57) Hauss, W.H. und Losse, H.: Zur Differentialtherapie der arteriellen Hypertonie. Med. Welt, 1 (1961), 5.

58) Hayes, D.: Methyldopa and haemolytic anaemia. The Lancet 7433 (1966/I), 365.

59) Heilmeyer, L. und Holtmeier, H.J.: Therapie des Bluthochdrucks. Gesamtmedizin, Berlin/Freiburg, 1963.

60) Heimsoth, V., Deicher, H., Gödecke, D. und Hartmann, F.: Häufung pathologisch erhöhter Antistreptolysintiter bei jugendlichen Hypertonikern. Dtsch. med. Wschr. 90 (1965), 1209.

60a) Heimsoth, V., Hartmann, F. und Deiwick, J.: Saluretica und Kohlenhydratstoffwechsel. in 1., S. 238.

61) Henning, M.: Effect of different dopa-decarboxylase inhibitors on the hypotensive response to alpha-methyldopa in rats. Brit. J. Pharmacol. 34 (1968), 233.

62) Hess, S.M., Ozaki, M. and Udenfriend, S.: The effect of alpha-methyl-metatyrosin on the metabolism of serotonin and norepinephrine. Pharmacologist 2 (1960), 81.

63) Hochrein, H., Wölfer, H.J. und Zaqqa, Q.: Funktion und Stoffwechsel des Herzens unter alpha-methyldopa. in 1., S. 259.

64) Hodge, J.V., McQueen, E.J. und Smirk, F.H.: Results of hypotensive therapy in arterial hypertension. Brit. med. J. 1 (1961), 1.

65) Hollander, W.: Hypertension. Saunders, Philadelphia und London, 1959.

66) Hollander, W., Chobanian, A.V. und Burrows, B.A.: Body fluid and electrolyte composition in arterial hypertension. Studies in essential, renal and malignant hypertension. J. clin. Invest. 40 (1961), 408.

67) Holtmeier, H.J.: Kochsalzarme Kost. Georg Thieme, Stuttgart 1960.

68) Holtmeier, H.J.: Wirkung und Nebenwirkung der modernen Antihypertonika. Schriftenreihe der Bayerischen Landesärztekammer 2 (1963), 275.

69) Holtmeier, H.J.: Nebenwirkungen moderner Antihypertonika.
Hochdruckforschung, Georg Thieme, Stuttgart (1965), 285.

70) Holtmeier, H.J.: Mitteil. Dtsch. Ges. für Ernährung 1967.

71) Holtmeier, H.J.: Diät bei Übergewicht und gesunde Ernährung.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964.

72) Holtmeier, H.J.: Diskussion I.
in 1., S. 357.

73) Holtmeier, H.J.: Diskussion III.
in 1., S. 374.

74) Holtmeier, H.J. u. Heilmeyer, L.: Gefäßsystem und Hochdruck,
in 1., S. 89.

75) Holtmeier, H.J., Heilmeyer, L., May, B.: Wirkung und Nebenwirkung bekannter Antihypertonika.
Symp. "Therapie des Bluthochdrucks" Freiburg 1963,
Verlag f. Gesamtmedizin Berlin, S. 39.

76) Holtz, P.: Über den Mechanismus der blutdrucksenkenden Wirkung von alpha-Methyldopa.
in 1., S. 3.

77) Holtz, P.: Pharmakologie und Biochemie des alpha-Methyldopa.
Therapie des Bluthochdrucks,
Verlag Gesamtmedizin, Berlin 1963, S.13.

78) Holtz, P.: Pathogenetische Faktoren des Bluthochdrucks und Grundlagen einer rationellen Pharmakotherapie.
in 102., S. 97.

79) Holtz, P. und Heise, R.: Fermentativer Abbau von L-Dioxyphenylalanin (Dopa) durch die Niere.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 191 (1938), 87.

80) Imhof, P., Page, I.H. und Dustan, H.P.: Die Gefäßerkrankung bei der Hypertonie. Essentielle Hypertonie. Ein internat. Symp. Hrsg. von K.D. Bock und P. Cottier. Springer, Berlin/Göttingen/ Heidelberg, 1960, p. 381.

81) Jahnecke, J.: Nebenniere und Blutdruck. in 102, p. 122.

82) Kannel, W.B., Brand, N., Scinner jun.,J.J., Drawler, T.R. u. McNamara, F.M.: The Relation of Adiposity to Blood Pressure and Development of Hypertension. The Framingham Study. Ann. of Intern. Med. 67 (1967), 48.

83) Kanther, R.: Metabolic aspects of myocardial infarct. Dtsch. med. J. 14 (1963), 216.

84) Kaufmann, W.: Erste Erfahrungen mit einer neuen Guanyl-Verbindung. in 1., S. 276.

85) Kayser, D.: Baycaron^{R} bei kardialen Ödemen. Therapeutische Berichte, Bayer, 1/68, S. 60.

86) Keith, N.M., Wagener, H.P. u. Barker, N.W.: Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. Amer. J. med. Sci. 197 (1939), 332.

87) Kincaid-Smith, P., McMichael, J. und Murphy, E.A.: The clinical course and pathology of hypertension with papillo edema (malignant hypertension). Quart. J. Med. 27 (1958), 117.

88) Kinsey, D., Sise, H.S. und Whitelaw, G.P.: Changes in mortality rates of treated hypertensive patients in a decade. Geriatrics 16 (1961), 397.

89) Kinsey, D., Whitelaw, G.P., Walther, R.J., Theobald, C.A. u. Smithwick, R.H.: The long-term follow-up of malignant hypertension. J. Amer. med. Ass. 181 (1962), 571.

90) Kroneberg, G.: Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von alpha-Methyldopa. Therapie des Bluthochdrucks. Verlag Gesamtmedizin, Berlin 1963, S. 28.

90a) Kreyszig, E.: Statistische Methoden und ihre Anwendungen. Verlag Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen, 1967.

91) Kroneberg G. und Meng, K.: Neue diuretische Substanz-Pharmakologie und Metabolismus. Therapeutische Berichte Bayer 1 (1968), 10.

92) Kroneberg, G., Stoepel, K. und Schlossmann, K.: Zur Pharmakologie eines neuen Hochdruckmittels (Bayer 1464, Cyclazenin). in 1., S. 48.

93) Kühns, K., Beckmann, H. und Lieff, H.: Wirkungen und Nebenwirkungen einer kombinierten Hochdrucktherapie. in: 1., p. 201.

94) Kühns, K. und Brahms, O.: Die Prognose der essentiellen Hypertonie. Steinkopf, Darmstadt 1964.

95) Kühns, K., Janocha, Ch.u.U., Magnus, D.: Erfahrungen mit einer neuen blutdrucksenkenden Substanz. Münch. Med. Wschr. 51 (1965), 2599.

96) Kühns, K. und Janocha, Ch.: Über die Blutdruckwirkung eines neuen Diuretikums. Diureseforschung, Heilmeyer, L. u.Mitarb., Thieme, Stuttgart 1967, S. 170.

97) Kuschke, H.J., Wölfer, F.J., Igata, A. und Becker, G.: Die Behandlung der Hypertonie mit alpha-Methyldopa. Klinische und hämodynamische Untersuchungen. Münch. med. Wschr. 105 (1963), 1305.

98) Leishmann, A.W.D.: Merits of reducing high blood pressure. Lancet 1963/I, 1284.

99) Lichtlen, P. und Schaub, F.: A long-term therapy and prognosis of malignant hypertension. Schweiz. med. Wschr. 90 (1960), 405.

100) Liebegott, G.: Pathologisch-anatomische Probleme des Hochdrucks. Schriftenreihe der Bayerischen Landesärztekammer 2 (1963), 55.

101) Liebegott, G.: Die hypertonische Hirngefäßerkrankung und ihre Folgen. in J. Quandt: Die zerebralen Durchblutungsstörungen im Erwachsenenalter. 2. Aufl. VEB-Verlag, Volk und Gesundheit, Berlin 1968, S. 377.

102) Liebegott, G.: Hochdruck und Arteriosklerose. VI. Europäischer Fortbildungskongress für deutschsprechende Ärzte in Salsomaggiore Terme 1968, Europaeum Medicum Collegium, Werk-Verlag Dr. E. Banaschewski, München-Gräfelfing (1969), 87.

103) Losse, H. und Wehmeyer, H.: Die Bedeutung des Natriumchlorid in der Pathogenese der Hypertonie. Hauss, W.H. und Losse, H.: Hypertonie, S. 112. Stuttgart: Georg Thieme 1962.

104) Lübbers, P.: Autoimmunhämolytische Anämie im Gefolge einer Therapie mit alpha-methyldopa? Dtsch. med. Wschr. 93 (1968), p. 2489.

105) Lund, O.E.: Der Augenhintergrund bei allgemeiner und cerebraler Arteriosklerose. Fortschr. Med. 81 (1963), 511.

106) Malnic, G., Klose, R.M. und Giebisch, G.: Mikropuncture study of distal tubular potassium and sodium transport in rat nephron. Amer. J. Physiol. 211 (1966), 529.

107) Martini, P.: Die Wirkungen der kochsalzfreien Ernährung bei Hochdruckkranken. Dtsch. Arch. klin. Med. 183 (1938), 109.

108) Master, A.M., Marks, H.H. und Dack, S.: Hypertension in people over 40. J. Amer. med. Ass. 121 (1943), 1251.

109) Maxwell,M.H., Lupu, A.N. und Franklin, S.S.: Clinical and physiological factors determing diagnosis and choice of treatment of renovascular renal hypertension. Symp. on Renal Hypertension. Cleveland, Okt. 1966.

110) Mehnert, H., Standl, E., Stötter, L., Spalckhaver, I., Jagow,v.G. und Wieland, O.: Untersuchungen zur Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels durch Diuretika. Diureseforschung, IV. Sympos. in Freiburg i.Br. Dez. 1966. Thieme Verlag, Stuttgart 1967, p. 196.

111) Miall, W.E. und Oldham, P.D.: The hereditary factor in arterial blood-pressure. Brit. med. J. 1 (1963), 75.

112) Milliez, P., Tscherdakoff, P., Samarag, P. und Rey, L.P.: Der Spontanverlauf der malignen Hypertonie. Essentielle Hypertonie. Ein internat. Sympos., Hrsg. von Bock, K.D. und Cottier, P., Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1960, p. 235.

113) Moeller, J.: Die Bedeutung der Salurese für die Hochdruckbehandlung. Bayer. Therapeutische Berichte: Salurese 1 (1968), 27.

115) Mohler, E.R. und Freis, E.D.: Five-year survival of patients with malignant hypertension treated with antihypertensive agents. Amer. Heart J. 60 (1960), 329.

116) Moyer, J.H., Heider, Ch.: Some observations on morbidity and prognosis as affected by antihypertensive therapy in patients with essential hypertension. Amer. J. Cardiol. 9 (1962), 920.

117) N.N. (London): Methyldopa and haemolytic anaemia. The Lancet 7455 (1966/II), 151.

118) Oates, J.A., Gillespie, L., Udenfriend, S. und Sjoerdsma, A.: Decarboxylase inhibition and blood pressure reduction by alpha-methyl-3,4dihydroxy-DL-phenylalanine. Science 131 (1960), 1890.

119) Onesti, G., Nowak, P., Hratchkasparian, Brest, A.N. und Moyer, J.H.: Pharmacodynamic effects of alpha-methyldopa in hypertensive subjects. Circulation 26 (1962), 769.

120) Page, I.H.: Die Mosaik-Theorie der Hypertonie. Essentielle Hypertonie, hrsg. von K.D. Bock und P. Cottier, Springer, Berlin 1960, p. 1.

121) Perera, G.A.: Diagnosis and natural history of hypertensive vascular disease. Amer. J. Med. 4 (1948), 416.

122) Perry, H.M., Caloyeropoulos, A. Moore-Jones, D.: Therapy of severe hypertension complicated by renal failure. Amer. J. Cardiol. 9 (1962), 908.

123) Pickering, G.W.: Das Medizinische Prisma, 1, 1967.

124) Pickering, G.W.: The Nature of Essential Hypertension. London: Churchill 1961.

125) Pickering, G.W., Cranston, W.I. u. Pears, M.A.: The treatment of Hypertension. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois (1961).

126) Pirofsky, B.: Serology and clinical autoimmunity and their application in haematology. 10th Congr. Int. Soc. Haemat., Stockholm 1964. Series haematol. Copenhagen. Munksgaard 1965.

127) Platt, R.: Heredity in hypertension. Lancet/I (1963), 899.

128) Pflanz, M.: Sozialer Wandel und Krankheit. F. Enke, Stuttgart 1962.

129) Pflanz, M.: Ernährung und Blutdruck. Lebensversicherungsmedizin. 17 (1965), 79.

130) Rabson, S.M., Helpern, H.: Sudden and unexpected natural death, coronary artery sclerosis. Amer. Heart J. 35 (1948), 635.

131) Relman, A.S., Stuart, W.K. and Schwartz, W.B.: A study of the Adjustments to Sodium- and Water-Retaining Hormones in Normal Subjects. J. clin. Invest. 37 (1958), 924.

132) Reubi, F.: Die Spätwirkungen der medikamentösen Hochdruckbehandlung auf die Nierenfunktion bei Patienten mit essentieller Hypertension. Essentielle Hypertonie. Internat. Sympos., ed. K.D. Bock und P. Cottier, p. 343. Berlin/Göttingen/Heidelberg: Springer 1960.

133) Reubi, F.: Nierenkrankheiten. Huber, Bern/Stuttgart 1960.

134) Richardson, D.W., Honour, A.J., Fenton, G.W., Stott, F.H. und Pickering, G.W. Variation in arterial pressure throughout the day and night. Clin. Sci. 26 (1964), 445.

135) Robertson, P.W., Klidjian, A., Hull, D.H., Hilton, D.D. und Dyson, M.L.: The assessment and treatment of hypertension. New views on essential hypertension. Lancet 1962/II, 567.

136) Sarre, H.: Heutiger Stand der Therapie des renalen Hochdrucks. Therapie der nichtrenalen und renalen Hypertonie. Vorträge der 14. Wissenschaftlichen Ärztetagung in Nürnberg am 13.-15. Dez. 1963. Auszug aus der Schriftenreihe der Bayerischen Landesärztekammer, Band 2.

137) Sarre, H.: Differentialdiagnose und Therapie des renalen Hochdrucks. in 102, S. 111.

138) Sarre, H. und Lindner, F.: Prognose der arteriellen Hypertonie entsprechend Blutdruck- und Augenhintergrundveränderungen (nach 166 Beobachtungen über 7 Jahre). Klin. Wschr. 26 (1948), 102.

139) Schwartz, M. et al.: Methyldopa and haemolytic anaemia. The Lancet 7434 (1966/I), 434.

140) Shamma, A.H., Goddard, J.W. und Sommers, S.C.: A study of the adrenal status in hypertension. J. chron. Dis. 8 (1958), 587.

141) Shapiro, A.P., Prez-Stable, E., Moutros, S.E.: Co-Existence of Renal Arterial Hypertension and Diabetes mellitus. J. Amer. Med. Ass. 192 (1965), 813.

142) Schaub, F., Nager, F., Scheitlin, W., Völlm, K. und Hany, A.: Der heutige Stand der Hypertoniebehandlung. Schw. Med. Wschr. 23 (1964), 769.

143) Schroeder, H.A., Perry, H.M.: Die Prognose der schweren, intensiv mit Hydralazin und Ganglienblockern behandelten Hypertonie. Essentielle Hypertonie. Ein Internat. Symp., ed.Bock, K.D. und Cottier, P., p. 332. Berlin/Göttingen/Heidelberg: Springer 1960.

144) Sheps, S.G., Osmundson, P.J., Hunt, J.C., Schirger, A. und Fairbairn, H.: Hypertension and renal artery stenosis: seral observations on 54 patients treated medically. Clin. Pharmakol. Ther. 6 (1965), 700.

145) Sherwin, R.P.: Present status of the pathology of the adrenal gland in hypertension. Amer. J. Surg. 107 (1964), 136.

146) Simpson, F.O. und Smirk, F.H.: The treatment of malignant hypertension. Amer. J. Cardiol. 9 (1962), 868.

147) Siebner, H.: Über die Streuungsbreite des Blutdrucks Jugendlicher. Forschung und Praxis, 49 (1962), 2609.

148) Sjoerdsma, A.: Newer biochemical approaches to the treatment of hypertension. Ann. N.Y. Acad. Sci. 88 (1960), 933.

149) Sjoerdsma, A., Vendsalu, A., Engelmann, K.: Studies on the metabolism and mechanism of action of methyldopa. Circulation 28 (1963), 492.

150) Sjoerdsma, A., Oates, J.A., Zaltsmann, P. u. Udenfriend, S.: Serotonin synthesis in carcinoid patients. Its inhibition by alpha-methyldopa, with measurement of associated increases in urinary 5-hydroxytryptophan. New England J. Med. 263 (1960), 585.

151) Smirk, F.H.: Prognosis in retinal Grade I and II patients. Antihypertensive therapy. Internationale Sympos., ed. F. Gross, p. 355, Berlin/Heidelberg/ New York: Springer 1966.

152) Sourkes, T.L.: Inhibition of Dihydroxyphenyl-alanine Decarboxylase by Derivatives of Phenylalanine. Arch. Biochem. 51 (1954), 444.

153) Spielmann, W.: Ursachen und Bedeutung des positiven direkten Coombstestes unter besonderer Berücksichtigung von alpha-Methyldopa. Klin. Wschr. 6 (1969), 325.

154) Staub, H.: Pathogenese und Diät der Hypertonie. Dtsch. med. Wschr. 79 (1954), 1.

155) Sturm jr., A.: Der heutige Stand der Behandlung der essentiellen Hypertonie. Dtsch. med. Wschr. 45 (1965), 1981.

156) Tobian, L.: Interrelationship of electrolytes, juxtaglomerular cells and hypertension. Physiol. Rev. 40 (1960), 280.

157) Tobian, L., Binion, J.R.: Artery wall electrolytes in renal and D.C.A. hypertension. J. clin. Invest. 33 (1954), 1407.

158) Tobian, L., Janecek, J., Tomboulian, A. u. Ferreira, D.: Increased sodium and water in the wall of hypertensive arterioles. Fed. Proc. 20 (1961), 112.

159) Udenfriend, S., Lovenberg, W.M. u. Weissbach, H.: L-Amino acid decarboxylase activity in mammalian tissues and its inhibition by alpha-Methyldopa. Fed. Proc. 19 (1960), 7.

160) Vorburger, C., Lüthi, H. und Reubi, F.: Aldomet in der Hypertonie-sprechstunde. Eigene Erfahrungen und Untersuchungen über die renale Hämodynamik. Ther. Umsch. 22 (1965), 37.

161) Waddell, A.W.: Adrenaline, noradrenaline and potassium fluxes in rabbit auricles. J. Physiol. (London) 155 (1961), 209.

162) Westermann, E., Balzer, H. und Knall, J.: Hemmung der Serotoninbildung durch alpha-Methyldopa. Arch. exp. Path. und Pharm. 234 (1958), 194.

163) Wölfer, H.J. und Hochrein, H.: Probleme der Hochdruckbehandlung mit alpha-Methyldopa. in 1., S. 264.

164) Wolff, H.P.: Die Differentialdiagnose der essentiellen Hypertonie. Der Internist, 9. Jg., Heft 3 (1968), 73.

165) Wollheim, E. und Moeller, J.: Hypertonie. Handbuch der inneren Medizin, Bd. IX/5. Berlin/Göttingen/ Heidelberg: Springer 1960.

166) Worlledge, S.M. et al.: Autoimmune haemolytic anaemia associated with alpha-methyldopa therapy. The Lancet 7455 (1966/II), 135.

167) Zahlenmaterial der Acturial Society of America und der Association of Life Insurance Medical Directors, 1941, in: Hypertonie. Das Medizinische Prisma 1, 1967.

168) Zenker, R., Sarre, H., Pfeffer, K.H. u. Löhr, H.H.: Die Sympathektomie beim Hochdruck und ihre Ergebnisse. Ergeb. inn. Med. Kinderheilk. 3 (1952), 1.

Für die Überlassung des Themas, sowie für die jederzeit gewährte intensive Unterstützung zur Durchführung der Arbeit, danke ich Herrn Prof. Dr. H. Mehnert an dieser Stelle sehr.

Lebenslauf

Am 20. Januar 1939 wurde ich, Klaus-Thomas Eberhard, als viertes von sieben Kindern des Pfarrers Samuel Eberhard und seiner Gemahlin Lieselotte, geb. Koch in Kunda/Estland geboren.

1939 wurden wir nach Westpreußen umgesiedelt, 1945 mußten wir flüchten und kamen nach Rottenbuch/Obb., wo ich vier Jahre die Volksschule besuchte. Nach neunjährigem Besuch der Oberrealschule in Weilheim/Obb. erwarb ich dort im Juli 1959 das Reifezeugnis.

Im Wintersemester 1959 begann ich das Medizinstudium an der Universität München, legte dort im Sommersemester 1960 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab, sowie nach dem Wintersemester 1961/62 die ärztliche Vorprüfung. Nach zwei Semestern an der Freien Universität Berlin kehrte ich nach München zurück und bestand nach dem Wintersemester 1965/66 die ärztliche Prüfung.

Nach zweijähriger Medizinalassistententätigkeit auf der III. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses Schwabing, im Pathologischen Institut des Krankenhauses Schwabing, auf der chirurgischen Abteilung des Rotkreuzkrankenhauses II in München, sowie der chirurgischen und geburtshilflichen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Dachau erwarb ich im Oktober 1968 die Approbation.